LES BIOSIMILAIRES

Sous la direction de

Jean-Louis Prugnaud et Jean-Hugues Trouvin



Les biosimilaires

http://livresmedecine.blogspot.com

http://livresmedecine.blogspot.com

Springer
Paris
Berlin
Heidelberg
New York
Hong Kong
Londres
Milan
Tokyo

Jean-Louis Prugnaud et Jean-Hugues Trouvin

Les biosimilaires

http://livresmedecine.blogspot.com



Jean-Louis Prugnaud
Service de pharmacie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75571 Paris Cedex 12

Jean-Hugues Trouvin
Département des sciences pharmaceutiques et biologiques
Université Paris Descartes
4, avenue de l'Observatoire
75006 Paris

ISBN-13 : 978-2-8178-0036-3 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2011

Imprimé en France

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant les paiements des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.
L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc., même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.
La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'usager de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.



Maquette de couverture :
Mise en page : S-PAO Service, Caroline Trabouyer – Saint-Galmier (42)
Illustration de couverture : Model of human hemoglobin © culig#25824133

Liste des auteurs

Christos Chouaïd
Service de pneumologie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75571 Paris Cedex 12
UMR Inserm S-707

Didier Kamioner
Service de cancérologie
et d'hématologie
Hôpital Privé de l'Ouest Parisien
14, avenue Castiglione
del Lago
78190 Trappes

Francis Megerlin
PhD MCF droit et économie
de la santé
Liraes
Université Paris Descartes
4, avenue de l'Observatoire
75006 Paris
Senior Fellow BCHT

Mira Pavlovic
DEMESP
Haute Autorité de santé
2, avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Jean-Louis Prugnaud
Service de pharmacie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75571 Paris Cedex 12

Jean-Hugues Trouvin
Département des sciences
pharmaceutiques
et biologiques
Université Paris Descartes
4, avenue de l'Observatoire
75006 Paris

Sommaire

Préface
Biosimilaires – une philosophie ?
Christian K. Schneider IX

Preface
Biosimilars – a philosophy?
Christian K. Schneider XV

Avant-propos XXI

I – Caractéristiques des biosimilaires
J.-H. Trouvin 1

II – Du concept biosimilaire à l'AMM
M. Pavlovic, J.-L. Prugnaud 27

III – Immunogénicité
J.-L. Prugnaud 45

IV – Substitution et interchangeabilité
J.-L. Prugnaud 57

V – Les G-CSF : le point de vue du médecin onco-hématologue
D. Kamioner 65

VI – Le point de vue du médecin oncologue
C. Chouaïd 77

VII – Biosimilaires : quelques aspects de gestion des coûts et des risques
F. Megerlin 91

Postface
Point de vue : les défis des biosimilaires
Christian K. Schneider 111

Afterword
Perspectives: Challenges with biosimilars
Christian K. Schneider 115

http://livresmedecine.blogspot.com

Préface
Biosimilaires – une philosophie ?

Planter le décor pour les biosimilaires

Les médicaments biologiques, y compris les médicaments issus de la biotechnologie (souvent appelés « produits biologiques »), détiennent un record impressionnant dans le traitement de nombreuses maladies graves et leur marché augmente plus vite que l'ensemble des produits pharmaceutiques. L'insuline produite à partir des techniques de recombinaison de l'ADN fut la première protéine thérapeutique à être approuvée. Elle pénétra le marché américain en octobre 1982 puis obtint son autorisation de mise sur le marché en Europe. Cet événement créa un « climat de ruée vers l'or » et les progrès dans la recherche et le développement de ces médicaments innovateurs prirent un essor significatif. Actuellement, plusieurs centaines de produits biologiques (dans le sens large du terme) ont été approuvés en Europe et aux États-Unis, et le nombre de demandes d'autorisation de mise sur le marché n'a cessé de croître. Cependant, la recherche et le développement des produits médicaux dérivés de la biotechnologie est onéreuse, y compris le travail considérable consacré à définir et maintenir un processus de fabrication bien contrôlé. Pour cette raison, le traitement des patients devient coûteux, ce qui représente un fardeau pour les plans d'assurance santé et pourrait aussi limiter l'accès des patients à ces médicaments. L'expiration imminente des brevets et/ou de la protection des données des premières biothérapeutiques innovantes a apparemment créé un autre « climat de ruée vers l'or » avec un travail sur des « versions génériques » de produits « similaires » à l'original, dépendant en partie, pour l'obtention de leur patente, des données des produits d'origine. Comme nous l'apprendrons dans cet ouvrage, le terme « générique » ne peut pas être utilisé pour les produits biologiques qui ne sont que des « versions copiées » des pro-

duits autorisés. La principale raison est la complexité des structures et des procédés de fabrication des produits biologiques. Même avec les méthodes physicochimiques et biologiques de pointe, dont la sensibilité est très élevée, on ne peut conclure que le produit d'origine et sa version copiée sont « essentiellement similaires » ou même « identiques ». Il peut y avoir des différences infimes qui peuvent avoir un impact considérable sur le comportement non clinique et clinique, comme l'innocuité ou l'efficacité. C'est la raison pour laquelle le terme « biogénérique » est obsolète et un autre terme, notamment « médicament biologiquement similaire » ou « biosimilaire » comme plus employé dans le jargon, a été créé.
L'octroi des autorisations de mise en vente des biosimilaires est devenue une réalité en Europe depuis que le comité scientifique des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMEA) a établi un cadre régulateur pour faciliter le développement des médicaments biologiquement similaires et a émis en 2006, une opinion favorable pour deux biosimilaires (les hormones de croissance Omnitrope® et Valtropine®). Plusieurs aspects de ce cadre et de son application seront discutés dans cet ouvrage. Quoique l'autorisation des premiers biosimilaires ait été un premier pas pour les autres produits suivant un parcours « biosimilaire », une telle approche a ses limites car les essais cliniques sont toujours requis et un parcours de type « générique » n'est pas encore possible. Cependant, certains aspects généraux sont déjà clairs :

- les directives pour le développement des produits biosimilaires peuvent être mises en œuvre ;
- plusieurs aspects de « l'exercice de comparabilité » que les instances régulatrices connaissent bien avec les modifications dans le procédé de fabrication, sont applicables et pourraient déjà être immédiatement appliqués ;
- comme démontré dans le cas de la Valtropine®, l'utilisation de différentes cellules hôtes pour le produit biosimilaire et le comparateur est possible en principe et ;
- bien que requis, le programme clinique pourrait être écourté par rapport à un programme de développement complet et a pour but principal d'établir la « similarité ».

Les grandes lignes pour le développement des médicaments biosimilaires dans l'Union européenne comprennent :

- la démonstration de biosimilarité en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité par rapport à un produit de référence autorisé dans l'UE. Ainsi, tous les essais importants doivent être strictement comparatifs et le même produit de référence doit être utilisé tout au long du programme de développement ;

– l'utilisation d'un modèle d'étude « sensible » (là aussi, les patients sont inclus, voir ci-dessous) capable de détecter d'éventuelles différences entre le biosimilaire et le produit de référence ;
– la démonstration d'une efficacité équivalente plutôt que non inférieure, car cette dernière n'exclut pas la possibilité d'une efficacité supérieure (seul un essai « d'équivalence » peut, *a priori*, établir une « similarité »).

Ce dernier point fait partie des questions les plus fréquemment posées. Que se passe-t-il lorsque le biosimilaire est effectivement plus efficace que le médicament de référence ? N'est-ce pas mieux pour le patient ? Cependant, la réponse est claire : une efficacité supérieure, d'une part, contredirait l'hypothèse de similarité, et pourrait donc empêcher l'extrapolation à d'autres indications du produit de référence, particulièrement celles nécessitant des dosages différents ; elle pourrait, d'autre part, impliquer des problèmes de sécurité, car s'il se révélait plus puissant, le produit pourrait aussi être plus « efficace » de façon indésirable et des problèmes d'innocuité pourraient surgir avec la/les dose(s) recommandé(es) du produit de référence, particulièrement pour les médicaments ayant un indice thérapeutique limité.

Dans le cas où la similarité avec le produit de référence a été démontrée de façon convaincante pour une indication clé, l'extrapolation des données d'efficacité et d'innocuité à d'autres indications du produit de référence, non étudiées pendant le développement, pourrait s'avérer possible, si justifiée sur le plan scientifique. Souvent, cela n'est pas aussi simple, car plusieurs éléments essentiels doivent alors être réunis, tels que l'implication du/des même(s) mécanisme(s) d'action pour chaque indication, ou par exemple, l'implication du/des même(s) récepteur(s) médiateur(s) de ce(s) mécanisme(s) d'action(s). C'est un aspect qui sera repris dans cet ouvrage.

Il est évident que, même si une diminution de l'inventaire des données est possible pour un biosimilaire, l'inventaire des données en préautorisation est quand même considérable. Le dossier CMC (chimie, production et contrôle), également appelé dossier « qualité » dans le jargon des instances régulatrices est même plus exigeant lorsqu'il s'agit d'un développement « autonome » d'un nouveau médicament biologique. Premièrement, un dossier qualité complet doit être fourni afin de satisfaire les normes de l'instance régulatrice au même titre qu'un médicament biologique original. Ajouté à cela, un exercice de comparabilité détaillé au produit de référence, concernant la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux est nécessaire et représente une condition additionnelle, exclusive aux biosimilaires. De même, des données sur l'efficacité et la sécurité sur l'humain sont toujours nécessaires, mais – et cet aspect est au cœur du développement d'un biosimilaire – à un degré moindre pour le

développement d'un médicament original. C'est là, et avec la possibilité d'omettre certains essais non cliniques normalement nécessaires pour une substance originale, que se trouve la possibilité de réduire considérablement le coût de développement. L'importance de la diminution des données au cours des essais non cliniques et cliniques dépend de plusieurs considérations, notamment du niveau de précision du caractère de la molécule par des méthodes d'analyse de pointe, des différences observées entre le biosimilaire et le produit de référence, et enfin de l'expérience clinique acquise avec le produit de référence et/ou la classe de la substance.

Biosimilarité - une philosophie ?

La difficulté rencontrée par les développeurs de biosimilaires est qu'il n'y a généralement pas d'accès direct aux données propriétaires des sociétés créatrices. Le développeur d'un biosimilaire doit alors se procurer le médicament dans une pharmacie, purifier la substance médicamenteuse et développer un procédé afin de pouvoir fabriquer le biosimilaire ; en d'autres termes, le développement d'un biosimilaire nécessite la mise en place d'un nouveau procédé de fabrication en partant de zéro. Si le cadre européen des biosimilaires avait exigé un procédé de fabrication identique à celui des produits d'origine, les programmes de développement des biosimilaires auraient automatiquement été rendus difficiles, voire même impossibles. Il est mentionné, dans les directives respectives sur les biosimilaires[1] qu'« il n'est pas attendu que les attributs de qualité du similaire biologique soient identiques à ceux des médicaments de référence ». Cela découle du fait que le produit biotechnologique est défini selon son mode de fabrication, y compris toutes les impuretés liées aux procédés et au produit, les microhétérogénéités, les excipients, etc. (« le procédé détermine le produit » ou « le procédé est le produit »). Comme la méthode de fabrication des médicaments biologiques est complexe, il peut y avoir de légères différences de la substance active entre la référence biologique et le biosimilaire ; cependant, la signification de « légères différences » sera malheureusement liée à une décision au cas par cas, basée sur les données et diverses considérations telles que la complexité de la molécule en question, la variabilité inhérente connue comparée au médicament de référence, un éventuel impact clinique, etc. On peut facilement admettre qu'un produit biologique est donc plus que la seule substance active et qu'il comprend aussi les impuretés mentionnées précédemment, etc. De

[1] (*Guideline. on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues CHMP/49348/05*)

« légères différences » peuvent avoir un impact important, mais en théorie, certaines différences (par exemple en impuretés), peuvent par ailleurs n'avoir aucun impact.

Alors, comment résoudre ce problème et établir la biosimilarité ?

Premièrement, il faut créer un important support de données de pointe issues de la chimie, de la fabrication et du contrôle (« données de qualité ») qui pourra non seulement satisfaire les pharmacopées, mais être aussi strictement comparatif au produit de référence. Cela sert de base pour diminuer les exigences en matière de données non cliniques et cliniques. En ce qui concerne les données cliniques, il existe au moins une différence essentielle dans les programmes de développement clinique concernant les développements « autonomes », tels que les produits biologiques ayant un mécanisme d'action original, et cette différence conceptuelle est parfois difficile à accepter par les cliniciens. Le but d'un programme de développement de biosimilarité n'est pas d'établir des bénéfices pour le patient ; le produit de référence les a déjà établis depuis des années. Le but d'un programme de développement de biosimilarité est d'établir une biosimilarité et s'il y a des différences cliniques pertinentes, d'utiliser un modèle clinique pertinent. En fait, les patients sont, dans ce cas, assimilés à des « modèles » pour établir la similarité. Cela signifie que la conception de l'essai (y compris le critère d'évaluation primaire, le critère d'évaluation secondaire, le choix des patients, etc.) peut suivre une philosophie différente de celle de la substance originale. Par exemple, pour une indication clinique pouvant présenter différents stades de gravité, il serait peu judicieux d'inclure des patients présentant les différents stades de la maladie. Sil se produisait – en dépit d'une répartition aléatoire et/ou d'une stratification – une distribution inégale de ces nombreux facteurs tels que des anamnèses différentes, des prétraitements différents, des présentations de la maladie au moment de l'entrée dans l'essai différentes, etc., les différences entre deux bras comparant le médicament biologique et le biosimilaire pourraient être difficiles à interpréter ; une différence perçue peut-elle être attribuée à une différence au niveau des molécules ? Et dans ce cas, que conclure si on ne retrouve pas de différences mesurables sur le plan analytique ? Ou bien, peut-on expliquer les différences enregistrées par les différences entre les patients des groupes ? En d'autres termes, en ne se concentrant pas sur une population homogène de patients, il peut se faire que le critère d'évaluation mesure les différences dans la présentation de la maladie au

lieu de mesurer les différences entre les molécules. De même, en suivant cette philosophie, le critère d'évaluation clinique le plus sensible serait plus pertinent qu'un critère qui évaluerait le bénéfice clinique. Actuellement, les anticancéreux biologiques possédant un mécanisme d'action cytotoxique ne sont toujours pas autorisés en tant que biosimilaires ; néanmoins, des discussion futures devront éclaircir le choix du critère d'évaluation pour de tels scénarios. Doit-il être un critère d'évaluation plus sensible et mesurable, comme le taux de réponse tumorale, ou doit-il être un critère d'évaluation clinique plus pertinent, comme la survie globale des patients cancéreux ? Le taux de réponse tumorale ne mesure que l'activité du médicament et non pas le bénéfice qu'en tire le patient. Par ailleurs, une substance hautement active qui donne un taux élevé de réponse tumorale peut aussi être considérablement toxique et ainsi réduire la survie, ce qui évidemment n'est pas un bénéfice pour les patients tout en remplissant les conditions du critère « taux de réponse tumorale ». Par conséquent, pour les nouvelles substances, un critère d'évaluation de bénéfice associé au temps est généralement recherché, par ex., la survie globale. Cependant, on peut plaider que le bénéfice de survie a déjà été établi depuis des années par le produit original et que pour le biosimilaire il n'est pas nécessaire de répéter cette même évaluation. De telles considérations sont toujours sujettes à des débats passionnés.
Depuis que les biosimilaires sont devenus une réalité, les développeurs étendent leurs recherches vers des molécules plus complexes – y compris les anticorps monoclonaux qui sont bien plus complexes que les biosimilaires autorisés actuels (comme les hormones de croissance). Il est temps de discuter de l'état actuel des connaissances en produisant un ouvrage condensé contenant tous les aspects pertinents relatifs à ce sujet. Je suis certain que cet ouvrage n'intéressera pas seulement les développeurs de biosimilaires ou les instances régulatrices – *je suis persuadé que les médecins aussi, qui sont les « utilisateurs » de biosimilaires, doivent savoir comment les biosimilaires sont conçus et développés, car ils sont tout à fait différents des génériques, ce qui a des répercussions cliniques certaines.*

Christian K. Schneider

Président CHMP Working Party on Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products Working Party (BMWP), European Medicines Agency, Londres, Royaume Uni.

Paul-Ehrlich-Institut, Federal Agency for Sera and Vaccines, Langen, Allemagne.

Twincore Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Hanovre, Allemagne.

Preface
Biosimilars – a philosophy?

Setting the scene for biosimilars

Biological medicinal products including biotechnology-derived medicinal products (often referred to as "biologicals") have an impressive record in treating numerous serious diseases, and their market is growing faster than that of all pharmaceuticals combined. Insulin produced by using recombinant DNA technology was the first approved therapeutic protein. It entered the US market in October 1982 and subsequently also gained its marketing authorisation in Europe. Since that time, which created, a "gold rush mood" of sorts, the progress in the research and development of these innovative medicinal products has accelerated significantly. At present, several hundreds of biologicals (in the broader sense) have been approved in Europe and the United States, and the number of applications for marketing authorization is still rising. However, the research and development on biotechnology-derived medicinal products is costly, including also the considerable work one needs to invest into defining and maintaining a well-controlled manufacturing process. Therefore, high costs must often be paid when it comes to treating patients, which represents a burden to health care systems and thus might limit access of patients to these medicines. The upcoming expiration of patents and/or data protection for the first innovative biotherapeutics has apparently created another "gold rush mood" to work on "generic versions" of products "similar" to the originals and relying in part for their licensing on data from these originator products for their licensing. As we will learn in this book, however, the term "generic" cannot be used for such biologicals that are "copy versions" of licensed products. The most important reason is that biologicals are complex both as regards their structure and

their manufacturing process. Even with very sensitive state-of-the-art physicochemical and biological characterisation methods, one cannot conclude that an originator product and a copy version of it are “essentially similar” or even “identical”. There could be minute differences, and these differences could have a huge impact on non-clinical and clinical behaviour, such as safety or efficacy. This is why the term “biogeneric” is obsolete, and another term, namely “similar biological medicinal product”, or, in widely used jargon, “biosimilars”, has been coined.

Licensing of biosimilars has already become a reality in Europe, since the European Medicines Agency’s scientific Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) has established a regulatory framework for similar biological medicinal products for their facilitated development, and issued a positive ruling on two “biosimilar” applications in 2006 (Omnitrope and Valtropin, both of which are growth hormones). Many aspects of this framework and its application will be discussed in this book. Although the licensing of the first biosimilars was an initial step for other products following the biosimilar route, such an approach also has its limitations in that clinical trials are still required, so no real “generic” route is yet possible. Some general aspects are, however, already clear now: (i) guidelines for the development of biosimilar products can be implemented, (ii) many aspects from “comparability exercise” that regulators are already well accustomed with from changes in manufacturing processes of biologicals are applicable and have been readily applied already, (iii) as shown in the case of Valtropin, the use of different host cells for the biosimilar product and the comparator in principle can be possible, and (iv) although required, the clinical programme might be abridged as compared to a full development and has the primary aim of establishing “similarity”.

The main principles for the development of a biosimilar medicinal product in the EU currently include

– Demonstration of “biosimilarity” in terms of quality, safety and efficacy to a reference product that is licensed in the EU. Therefore, all main studies should be strictly comparative, and the same reference product should be used throughout the development programme.
– Use of a ‘sensitive’ test model (and here patients are also included, as discussed further below), able to detect potential differences between the biosimilar and the reference product.
– Demonstration of equivalent rather than non-inferior efficacy, as the latter does not exclude the possibility of superior efficacy (only an “equivalence” trial can normally *a priori*, on formal grounds, establish “similarity”).

This last point is a frequently asked question: What if the biosimilar is indeed more efficacious than the reference medicinal product? Would that not be desirable for the patient? However, the answer is clear: A superior efficacy would not only contradict the assumption of similarity and would thus potentially preclude extrapolation to other indications of the reference product, particularly those with different dose requirements; it could also imply safety concerns, since in case of higher potency the product could also be more "efficacious" in an unwanted sense, and safety issues could arise when using the dose(s) recommended for the reference product, especially for drugs with a narrow therapeutic index.

If similarity with the reference product has been convincingly demonstrated in a key indication, extrapolation of efficacy and safety data to other indication(s) of the reference product, not studied during development, may be possible if scientifically justified. This is sometimes not straight-forward, since it usually requires several prerequisites like involvement of the same mechanism(s) of action for each of the indications, or for example the involvement of the same receptor(s) for mediating this mechanism(s) of action. This is one of the aspects that will also be discussed later in this book.

It is clear that, although a reduction in the data package is possible for a biosimilar, the pre-licensing data package is still substantial. The dossier for the CMC part (Chemistry, Manufacturing, Controls, or also the "quality" dossier in regulatory jargon) has even higher requirements than a "stand-alone" development of a new biological drug: Firstly, a full quality dossier has to be provided that meets regulatory standards to the same level as a novel biological medicinal product. Secondly, on top, a comprehensive comparability exercise to the reference product on the drug substance and drug product level is required, which is an additional requirement, exclusive to a biosimilars. Likewise, human efficacy and safety data are always required, but – and this is at the heart of a biosimilar development – to a lesser extent than for the development of a novel medicinal product. Here, and in the possibility to omit certain non-clinical studies usually required for a novel compound, lies the possibility to reduce the costs of development considerably. The amount of possible reduction in non-clinical and clinical data requirement depends on various considerations, including how well the molecule can be characterised by state-of-the-art analytical methods, on observed differences between the biosimilar and the reference product, and on the clinical experience gained with the reference product and/or the substance class in general.

Biosimilarity – a philosophy?

The difficulty for the developers of any biosimilar is that there is usually no direct access to originator companies' proprietary data. The developer of a biosimilar thus to purchase the reference medicine from a pharmacy and then purify the drug substance, and engineer a process to produce the biosimilar – that is, the development of a biosimilar requires the establishment of a new manufacturing process "from scratch". If the European biosimilar framework had required an identical manufacturing process, then this would have automatically made biosimilar development programmes difficult if not impossible. It is acknowledged in the respective biosimilar guideline (*Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues CHMP/49348/05*) that *"it is not expected that the quality attributes in the similar biological and reference medicinal products will be identical"*. This follows from the principle that a biotechnological product is defined by the way it is manufactured, including all process-related and product related impurities, microheterogeneities, excipients, etc ("process determines product", or "the process is the product"). Due to the complex production method of biological medicines, the active substance may differ slightly between the biological reference and the biosimilar medicine – what "slightly" will mean, however, will unfortunately be a case-by-case decision based on data and involving various considerations like the complexity of the molecule in question, the inherent variability known from the reference medicinal product, the potential clinical impact etc. One can easily recognize that a biological is therefore more than just the active substance, and includes the aforementioned impurities etc. "Slight" differences can have a major impact, but, theoretically, conversely some differences e.g. in impurities may have no impact at all.
So how to solve this problem to establish biosimilarity? First of all, there must be a backbone of extensive and state-of-the-art data from chemistry, manufacturing and control ("quality data") that not only satisfy pharmacopoeias, but is also strictly comparative to the reference product. This serves as the basis for abridging the non-clinical and clinical data requirements. When it comes to clinical data, there is at least one decisive difference to clinical development programmes for "stand-alone" developments like biologicals with a novel mechanism of action, and this difference in concept is sometimes hard for clinicians to swallow: The aim of a biosimilarity development programme is not to establish benefits for the patient – this has been established already by the reference product years ago. The aim of a biosimilarity development programme is to establish biosimilarity and if there are clinically relevant differences, by employing a clini-

cally relevant model. Indeed, patients are seen here, formally speaking, as a "model" to establish biosimilarity. This means that the trial design including the primary endpoint, secondary endpoints, choice of patients etc may follow a different philosophy than for a novel compound. For example, for a clinical indication that can present itself in different severities, it may be unwise to include patients suffering from different grades of the disease. If there is – despite randomization and/or stratification – an uneven distribution of these numerous factors like different disease history, different pre-treatments, different disease presentation at study entry etc, then differences between the two study arms comparing the reference biological medicinal product with the biosimilar may be difficult to interpret: Is a perceived difference related to differences in the molecules? If so, what if there are no measurable differences on an analytical level? Or could differences be explained by differences in the patients between the groups? In other words – by not focussing on a homogeneous patient population, it could well be that the endpoint measures differences in disease manifestation and not differences between the molecules. Likewise, following this philosophy, the most sensitive clinical endpoint may be more suitable than an endpoint establishing clinical benefit. Currently, anticancer biologicals utilising a cytotoxic mechanism of action are not yet approved as biosimilars; however, upcoming discussions will have to elucidate on what endpoint to choose for such scenarios – should it be a more sensitive and measurable endpoint, e.g. tumour response rate, or should it be a more clinically relevant endpoint like overall survival of cancer patients? The tumour response rate only measures the action of a drug, not patients' benefit. A highly active compound that yields in a high tumour response rate could, at the same time, be considerably toxic and thus reduce survival, which would obviously not be a benefit for patients whilst still meeting the endpoint "tunour response rate“. Therefore, for new compounds, a time-related benefit endpoint is usually required, e.g. overall survival. However, one could argue that the survival benefit has already been established years before by the originator product, and that for the biosimilar this does not have to be repeated. Such considerations are currently hotly debated.

Now that biosimilars have become a reality, developers are extending their reach to more complex molecules – including monoclonal antibodies that are much more complex than currently licensed biosimilars (e.g., growth hormones). It is therefore time to discuss the current state-of-the-art, condensing all relevant aspects within a single book. I am sure that this book will not only be useful for developers of biosimilars or for regulators – I do think that also physicians, who are the "users" of biosimilars, should know about how biosimilars are

designed and developed, since they are clearly different from generics, which surely has clinical implications.

Christian K. Schneider
Chairman, CHMP Working Party on Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products Working Party (BMWP), European Medicines Agency, London, United Kingdom.
Paul-Ehrlich-Institut, Federal Agency for Sera and Vaccines, Langen, Germany.
Twincore Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Hannover, Germany.

http://livresmedecine.blogspot.com

Avant-propos

Le marché des biomédicaments s'est fortement accru depuis 1998. La progression des ventes mondiales pour ce type de médicaments a été beaucoup plus rapide que celle des autres médicaments, 12 % en moyenne entre 1998 et 2007 contre seulement 4 % pour le secteur hors biomédicaments[1]. La part des biomédicaments dans le marché global passera de 10 % à 15 % entre 2007 et 2012 selon les sources de l'IMS *(Intercontinental Marketing Services)* Health. Un récent rapport sur les médicaments issus des biotechnologies évoque 633 biomédicaments en développement dans le monde pour plus de cent maladies[2]. Ceci inclut 254 médicaments développés dans le cancer, 162 dans les maladies infectieuses, 59 dans les maladies auto-immunes et 34 en relation avec les pathologies VIH/Sida.

En 2007 le marché mondial des biomédicaments représentait 71 milliards de dollars dont 67 % pour les protéines thérapeutiques. En 2012, le marché est estimé à 127 milliards de dollars. Le segment des protéines thérapeutiques comprend les facteurs de croissance, les hormones, les cytokines, les protéines de fusion, les facteurs plasmatiques et les enzymes. Les secteurs qui auraient la plus forte croissance entre 2007 et 2012 sont ceux de l'hématologie, l'endocrinologie et l'oncologie. Parmi les protéines thérapeutiques, les protéines issues de la technologie de l'ADN recombinant et les anticorps monoclonaux généreront plus de 90 % des ventes mondiales entre 2004 et 2010. Ce sont les deux secteurs matures des biomédicaments.

De nombreuses protéines recombinantes sont maintenant dans le domaine public après l'extinction de leur brevet de protection. De ce fait elles sont une cible d'intérêt pour les laboratoires de génériques. Si pour les médicaments génériques classiques, la pression exercée

[1] IMS Health analyse Développement & Conseil, juillet 1998

[2] Medicines in development. Biotechnology. Billy Tauzin. 2008

par les organismes payeurs et la simplification de leur enregistrement ont contribué à leur très large développement, la difficulté à développer des copies des produits biotechnologiques peut être un facteur de moins forte progression.
Le terme médicament générique est utilisé pour décrire un médicament dont la substance active est une petite molécule obtenue par synthèse chimique qui a une structure bien connue et une action thérapeutique équivalentes au produit d'origine. Généralement la démonstration de la bio-équivalence au comparateur, à travers les études de biodisponibilité, est suffisante pour déduire l'équivalence au plan thérapeutique entre le générique et le médicament de référence. Cette approche n'est pas considérée comme suffisante pour le développement, l'évaluation et l'autorisation d'un médicament biologique se réclamant similaire à un médicament de référence en raison de la complexité moléculaire et de la difficulté à caractériser les structures actives. L'efficacité et la sécurité thérapeutiques peuvent de surcroît être influencées par la source biologique d'obtention et le procédé de fabrication. Des études cliniques sont donc nécessaires pour montrer l'efficacité et la sécurité de ces copies.
Ces copies n'étant pas identiques au produit d'origine mais seulement « similaires », elles sont appelées « biosimilaires » par contraction de l'appellation officielle européenne « médicament biologique similaire à un médicament biologique de référence ». D'autres appellations peuvent être rencontrées dans la littérature comme « biogénérique » mais ce terme ne peut pas être retenu en raison du caractère seulement similaire que peut avoir une copie. Aux États-Unis le terme *follow-on biological product* (FOBP) est employé pour désigner les copies des biomédicaments. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) emploie le terme *similar biotherapeutic product* (SBP) [3] pour désigner les biosimilaires.
Cet ouvrage a pour but de montrer comment sont développés les biosimilaires, quels sont les critères et les aspects qui sont pris en compte pour leur enregistrement auprès des autorités, comment la sécurité des patients est préservée, ce qu'il en est de l'aspect particulier de l'immunogénicité, quelles réponses doivent être envisagées concernant la substitution et l'interchangeabilité de ces produits, quel suivi particulier doit être mis en place tant au niveau de la pharmacovigilance que de la traçabilité et quelles perceptions ont les acteurs de terrain que sont les prescripteurs et dispensateurs de ces produits.
Les biosimilaires sont des médicaments destinés à être présents dans l'arsenal thérapeutique des médecins. L'ouvrage aborde donc les aspects des stratégies qui sous-tendent l'utilisation des biosimilaires

3 Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). WHO/BS/09.2110

et la responsabilité médicale qui en résulte, si tant est que celle-ci puisse être particulière pour ce nouveau type de médicaments.
Cet ouvrage se limite à l'analyse de l'enregistrement européen des biosimilaires car c'est la réglementation mondiale actuellement la plus aboutie depuis les premières directives de 2001 ayant permis au fil du temps d'élaborer des supports constructifs pour aider les industriels à développer les biosimilaires.
L'entrée sur le marché des biosimilaires est caractérisée par beaucoup plus de barrières que pour les génériques, c'est-à-dire des développements nécessaires à la maîtrise de la production et à l'évaluation de leur qualité, sécurité et efficacité. Le marché des biosimilaires présente des coûts de développement importants, des risques plus élevés, demande un temps de développement plus long et une expertise en relation avec le développement clinique de ces produits. Les stratégies de développement des biosimilaires ne sont pas les mêmes que celles des génériques. La complexité du développement ainsi que les coûts de production vont favoriser les laboratoires ayant des ressources financières significatives, une expérience dans le domaine de la production de biomédicaments, voire une expertise dans le marché des produits innovants.
En relation avec les coûts de développement des biomédicaments, le coût moyen des traitements par patient pour cette catégorie de produits est beaucoup plus important. Dans le monde, sept médicaments du « top-dix » des ventes seront en 2014 des produits d'origine biologique et leur coût individuel sera compris entre 10 000 et 100 000 € par personne[4]. L'intérêt de la mise sur le marché de copies similaires au produit d'origine, assurant le même niveau de qualité, la même sécurité et la même efficacité est probant tant pour les organismes payeurs que pour les patients dont la prise en charge ne serait pas assurée ou complète. Cependant en raison de la complexité du développement et de la production des biosimilaires, il doit y avoir une réflexion sur la nécessaire réduction des coûts de ces produits. Sera-t-elle aussi prononcée qu'avec les génériques ?
À un effet coût moins attractif pour la prescription des biosimilaires peut s'ajouter une réticence plus marquée pour l'utilisation de produits biologiques dont l'abord et la maîtrise relèvent dans la très grande majorité des cas de l'expertise d'un médecin spécialiste. Le statut de prescription et de dispensation des biomédicaments relève de réglementations nationales fondées sur des études internationales qui mettent souvent en évidence la complexité de leur utilisation et du suivi des patients. Les biosimilaires n'échappent pas à ces règles et obligations. Il est par conséquent important pour les médecins qui ont en charge le traitement de patients par biomédicaments de bien

[4] Source : EP Vantage June 2009 ; EvaluatePharma : World preview 2014, report

connaître les apports respectifs de chacun des médicaments disponibles qu'ils soit le produit de référence ou le biosimilaire.
Cet ouvrage a pour but de simplifier l'abord de produits complexes comme les biosimilaires par la connaissance qu'il apporte :

– de la connaissance de la complexité des produits de biotechnologie et de leur mode de production ;
– des facteurs de sécurité de l'enregistrement et de la mise sur le marché par les autorités ;
– de l'analyse des risques et des possibilités d'interchangeabilité ;
– de l'interdiction de substitution d'une prescription par le pharmacien prise par les autorités françaises ;
– de l'analyse des règles édictées par certaines société savantes ou associations professionnelles pour un meilleur suivi et une meilleure prescription des biosimilaires.

Aujourd'hui, par un enregistrement européen centralisé et spécialisé, le nombre de biosimilaires ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché est certes encore restreint mais en avance par rapport à certains pays comme les États-Unis ou le Japon. Dans d'autres pays des firmes proposent des copies de produits biotechnologiques sans pour autant avoir un enregistrement fondé sur une approche équivalente à celle de l'Europe. Actuellement l'Europe est essentiellement concernée par l'hormone de croissance, le facteur de croissance hématopoïétique G-CSF *(Granulocyte Colony-Stimulating Factor)* et l'érythropoïétine. Les prochains enregistrements devraient être marqués par l'arrivée de copies d'autres protéines thérapeutiques comme l'insuline, l'interféron α et les anticorps monoclonaux. De même les copies de médicaments autres que les protéines thérapeutiques devraient arriver sur le marché des biosimilaires comme les héparines fractionnées pour lesquelles a été publiée une recommandation des autorités d'enregistrement. Ce secteur de médicaments est en plein essor. Il demande une connaissance approfondie de la part des professionnels pour que soient maintenues la qualité et la sécurité des traitements des patients.

Caractéristiques des biosimilaires

J.-H. Trouvin

Introduction : du générique au médicament biosimilaire

Dans le domaine du médicament chimique (principe actif issu de la synthèse chimique), la procédure de « générique » est bien connue, une fois la période de protection (brevets et autorisation de mise sur le marché [AMM]) écoulée. On entend par « médicament générique », un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bio-équivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament générique sera, en comparaison d'une demande pour un nouveau médicament, très allégé dans la mesure où les données non cliniques et cliniques seront réduites à la fourniture d'une étude de bio-équivalence par rapport au médicament dit « de référence ».
Aujourd'hui, dans le domaine des médicaments biologiques, et plus spécifiquement des médicaments dits « biotechnologiques » (*cf. infra*, définitions), les brevets et autres certificats de protection des données sont en train de tomber dans le domaine public (ex. Insuline, Somatropine, Érythropoïétine, etc.) En miroir de l'approche générique mise en place pour les médicaments chimiques il y a plus de trente ans, la question se pose d'ouvrir cette même possibilité de développer des « copies » de ces médicaments biologiques/biotechnologiques et d'enregistrer ces médicaments copies, selon la même procédure allégée du « générique ».
Pour des raisons scientifiques et techniques qui vont être exposées dans les chapitres suivants, la procédure d'enregistrement allégée,

J.-L. Prugnaud et al., *Les biosimilaires*
© Springer-verlag France, Paris 2011

applicable aux génériques chimiques, n'a pas été jugée adaptée pour les médicaments biologiques et biotechnologiques. La mise en place d'une stratégie spécifique dite « biosimilaire » pour le développement, l'évaluation et l'enregistrement de ces médicaments qui se déclarent « similaires » à un produit de référence, a été proposée pour prendre en compte les spécificités de ces produits et afin d'assurer que le rapport bénéfice/risque des copies des produits biologiques de référence ait été bien évalué avant sa commercialisation.

Définitions

Produits biologiques

Le médicament biologique est défini dans la directive européenne 2001/83 modifiée par la directive 2003/63/CE (Annexe I, Partie I, 3.2.1.1.b.) et répond à deux caractéristiques qui justifient les exigences et critères réglementaires qui leurs sont opposés lors de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché : « Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. »
Les médicaments biologiques incluent les vaccins, les médicaments dérivés du sang et du plasma humains ainsi que toute substance extraite de fluides ou tissus animaux ou humains, mais aussi les produits dits de « biotechnologie » *(cf. infra)*, et plus récemment les médicaments de thérapie innovante définis par le règlement européen 1394/2007.
La classification comme médicament biologique entraîne au plan réglementaire la mise en place de critères d'évaluation plus exigeants en raison de la complexité de ces produits et de leurs procédés d'obtention qui rendent la qualité finale du produit plus difficile à garantir et à maîtriser.

Produits issus du génie génétique

Parmi les principes actifs d'origine biologique figure une classe particulière de produits dits « issus du génie génétique », telle que définie par la directive européenne 2309/93, dans son annexe I, partie A : « Médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants :
– technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant ;

- expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères ;
- méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux ;
- médicaments vétérinaires, y compris ceux non issus de la biotechnologie, destinés principalement à être utilisés comme améliorateurs de performance pour promouvoir la croissance ou pour augmenter la productivité des animaux traités. »

Dans le contexte des médicaments biosimilaires, les produits issus du génie génétique sont essentiellement représentés par les protéines dites « recombinantes » car exprimées et produites par des systèmes biologiques (bactéries, levures, cellules humaines ou animales, cellules d'insectes ou de plantes, mais aussi plantes ou animaux transgéniques) qui ont été génétiquement modifiés, par insertion de séquences génétiques spécifiques codantes pour une protéine d'intérêt thérapeutique (*cf. infra*, procédé de production).

Les exemples les plus connus des « protéines recombinantes » utilisées en thérapeutique sont l'insuline, l'hormone de croissance, l'érythropoïétine, les facteurs de croissance hématopoïétiques et plus récemment les anticorps monoclonaux. C'est sur ces protéines recombinantes que les premières approches de « biosimilaires » ont été tentées.

Complexité des produits biologiques et exemples

Les définitions des médicaments biologiques et biotechnologiques rappelées plus haut permettent d'identifier les caractéristiques principales de ces produits ; caractéristiques qui sous-tendent les interrogations et difficultés techniques rencontrées au quotidien pour assurer une production et un contrôle cohérent et reproductible de ces produits. Ce sont aussi ces caractéristiques qui expliquent pourquoi l'approche simplifiée du médicament générique n'est pas strictement applicable aux copies des médicaments biologiques, les médicaments dits « biosimilaires ».

Une substance biologique est donc, par nature, de structure moléculaire complexe. Cette structure complexe est difficile, voire impossible à obtenir par la chimie de synthèse. Ainsi, s'il est possible de synthétiser chimiquement un peptide d'une vingtaine d'acides aminés, il est impossible de produire par synthèse chimique une protéine aussi complexe que le facteur VIII de la coagulation, l'hormone de croissance, ou même l'insuline qui est pourtant un polypeptide relativement simple.

Cette complexité moléculaire explique d'ailleurs le recours aux sources biologiques pour extraire ou produire les substances biologiques. Nous allons voir ci-dessous l'ensemble des éléments structuraux à prendre en considération dans la caractérisation, la production et le contrôle qualité d'une substance biologique, avant de pouvoir la qualifier pour usage thérapeutique et fixer des normes d'acceptation pour chaque lot de médicament.

La deuxième difficulté, qui découle de la complexité de structure de la molécule d'intérêt, réside dans les moyens techniques analytiques pour étudier en détails ces différents aspects structuraux de la molécule (ou de la population moléculaire) d'intérêt, avant d'envisager une administration chez un patient. En effet, les méthodes analytiques (analyses physico-chimiques comme biologiques) ont chacune leur puissance d'analyse, mais aussi leurs limites, pour étudier ou contrôler telle ou telle caractéristique moléculaire, et il faudra envisager, comme le prévoit la définition d'un médicament biologique « une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques » pour pouvoir appréhender de façon globale l'intégrité de la structure tridimensionnelle de la molécule d'intérêt et garantir *in fine*, l'activité thérapeutique et un profil de tolérance identique à chaque utilisation chez les patients.

La troisième difficulté, elle-même inhérente à la complexité moléculaire de ces substances biologiques, réside dans le procédé d'obtention de ces substances. En effet, nous avons déjà dit que la chimie de synthèse ne pouvait pas produire ces molécules complexes. Ce sont donc des systèmes de production « biologiques » (*i.e.* qui fait appel au monde du vivant), avec leur cortège de variabilité et de complexité, qu'il va falloir mettre en œuvre pour produire ces dites molécules complexes. Il faut rappeler que dans la définition d'un médicament biologique, le procédé d'obtention est partie intégrante du produit (« ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication »). Dans le domaine des médicaments biologiques, il est coutume de dire que le procédé participe à la définition du produit.

Nous allons envisager successivement les trois éléments de complexité annoncés plus haut pour illustrer les points techniques à maîtriser avant d'assurer qu'un produit biologique, issu d'un système de production A, est bien identique à un même produit biologique (ou déclaré être identique) mais issu d'un système de production B.

Ces éléments de complexité vont être étudiés en prenant pour molécule type les protéines recombinantes afin d'illustrer avec des exemples précis les éléments qui conditionnent le profil global « qualité » du produit final. C'est ce profil « qualité » qui conditionne aussi le profil d'efficacité et de tolérance du médicament administré aux patients.

Complexité moléculaire d'une protéine

Dans le monde du vivant les protéines sont des structures indispensables à l'organisation de toute organite ou organisme et jouent des rôles fondamentaux au plan de la structure (protéines de membranes par exemple) ou de l'activité métabolique (enzymes et facteurs réactionnels) ou pharmacologique (cytokine, hormone) ou encore immunologique (immunoglobulines). Cette protéine répond à des caractéristiques structurales qui conditionnent son activité biologique, son temps d'activité et de présence dans l'organisme (on parle de demi-vie) et enfin sa capacité à être identifiée par l'organisme comme structure connue (le soi) ou inconnue (le non soi) et déclencher ou non une réponse de défense de l'organisme receveur (risque de néo-antigénicité qui sera évoquée plus loin).

Notion de structure protéique primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire

Une protéine se définit tout d'abord par sa structure primaire, qui consiste en une succession d'acides aminés dans un enchaînement déterminé (la séquence protéique est sous le déterminisme du gène qui code pour cette protéine ; la maîtrise du gène codant pour la protéine d'intérêt sera évoquée dans le procédé de production).

L'enchaînement correct des acides aminés va déterminer des contraintes moléculaires qui auront pour conséquence de forcer la protéine à s'organiser dans une structure spatiale définie. On décrit ainsi l'organisation en feuillet bêta ou hélice alpha qui peuvent se répéter et s'alterner tout au long de la séquence en acides aminés.

Cette organisation spatiale pourra aussi être contrariée, en fonction de l'environnement physico-chimique auquel la protéine sera successivement confrontée, pendant l'étape d'expression et de production dans le milieu cellulaire, puis au cours des étapes de purification (*cf. infra*, la description du procédé de production) pouvant conduire à des pH ou des conditions d'oxydo-réduction dénaturantes. Il ne faut pas oublier aussi les étapes de la formulation finale (il s'agit ici de la préparation du médicament sous sa forme finale, comme une solution injectable ou un lyophylisat) qui peuvent entraîner des réactions d'instabilité, de clivage ou de dénaturation (fig. 1).

Ainsi, la structure intrinsèque d'une protéine ne peut pas être réduite à sa seule séquence d'acides aminés. Il faut aussi prendre en compte son repliement dans l'espace et la préservation de ce repliement, ainsi que l'organisation spatiale éventuellement multimérique, tout au long de la durée de vie du médicament.

La figure 2 résume schématiquement les 4 niveaux d'organisation structurale d'une molécule protéique. Cette conservation de la

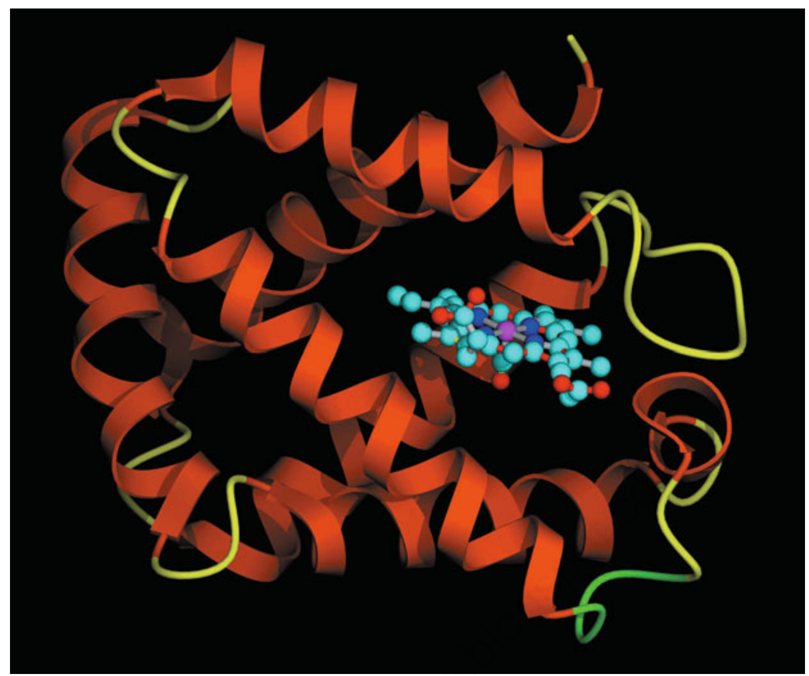


Fig. 1 – Représentation tridimensionnelle d'une protéine, dans son repliement conformationel nécessaire à son activité. On notera la complexité de cette structure protéique, en comparaison avec la molécule chimique (en bleu) sur laquelle la protéine exerce son activité. Hemoglobin molecule on black background © Pawel Szczesny # 7041692.

structure spatiale conforme au « modèle naturel » lorsqu'il existe, est indispensable d'une part au maintien de l'activité biologique de la protéine et donc de son activité thérapeutique (par exemple, une enzyme partiellement dénaturée ne développera pas son activité, c'est le cas d'un facteur de la coagulation) et d'autre part pour garantir que la protéine ne sera pas considérée comme « étrangère » par l'organisme qui la reçoit. En effet, une protéine présentant une ou plusieurs zones non conformes pourra induire une réaction de défense de l'organisme avec formation d'anticorps dirigés contre la protéine d'intérêt.

Notion d'agrégats et risque de dénaturation

L'organisation spatiale parfois complexe des molécules protéiques expose aussi à un autre risque de non-conformité de la protéine, qui est celui de la formation d'agrégats.

Les conséquences de l'agrégation de molécules de protéines entre elles sont multiples et relativement difficiles à prédire et parfois à détecter. Leur impact est cependant toujours négatif pour l'activité biologique d'une part, la tolérance clinique et le risque immunogène d'autre part.

a) Structure primaire

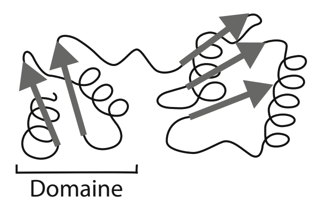
—Ala—Glu—Val—Thr—Asp—Pro—Gly—

b) Structure secondaire

α hélice

β feuillet

c) Structure tertiaire





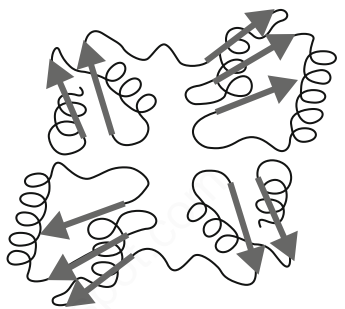


Fig. 2 – Les quatre niveaux d'organisation pour une protéine (figure adaptée de Horton HR, Moran LA, *et al.* [2002]., Principles of biochemistry, 3rd edition). La séquence primaire, définie par le gène codant la protéine, donne l'enchaînement des acides aminés constitutif de la « chaîne peptidique ». La structure secondaire explicite le repliement de la chaîne peptidique dans l'espace. On note deux types de structures, l'une en hélice alpha, l'autre en feuillet bêta. La figure 1 montre un exemple de protéine présentant une alternance de feuillets et d'hélices. L'organisation en feuillet et en hélice est sous la dépendance de la séquence des acides aminés (donc de la structure primaire) en fonction des forces électrostatiques et des degrés de rigidité imposés par chacun des acides aminés. Les structures tertiaires et quaternaires sont adoptées par les protéines en fonction de leur microenvironnement et de leur chimie propre. Toutes les protéines n'adoptent pas et n'ont pas nécessairement besoin de s'organiser en structure quaternaire.

Les conditions environnementales locales (pH, force ionique, osmolarité, etc.) que va rencontrer la protéine tout au long du processus de production puis de purification et enfin de mise en forme pharmaceutique, sont déterminantes pour induire ou non ce comportement d'agrégation ou autres mécanismes de dégradation. Ainsi, tout au long du développement du procédé de production/purification, mais aussi lors de la mise au point de la formulation galénique du produit fini (la forme sous laquelle le produit sera « conditionné » pour être administré aux patients), les facteurs physico-chimiques susceptibles d'induire un tel comportement d'agrégation ou d'instabilité seront étudiés afin de proposer des systèmes et/ou une formulation galénique qui limitent ces risques et garantissent une qualité constante d'un lot à l'autre et la stabilité dans le temps de conservation revendiqué.

Notion de modifications post-traductionnelles : exemple de la glycosylation

Une protéine n'est pas seulement caractérisée par sa structure primaire (séquence correcte d'acides aminés) ou sa conformation

spatiale (structure secondaire à quaternaire, fig. 2), elle a le plus souvent des caractéristiques additionnelles qui lui sont conférées, au cours du processus cellulaire de la synthèse protéique. On parle de « modifications post-traductionnelles », car elles interviennent une fois que le gène (séquence d'acide nucléique) a été traduit en la séquence protéique (succession d'acides aminés) correspondante. Ces modifications sont aussi qualifiées de « phase de maturation » indispensable avant que les protéines ne soient libérées/sécrétées par les cellules productrices. Ces modifications consistent à greffer sur des acides aminés définis un ou plusieurs groupements chimiques/biologiques, comme par exemple des groupements phosphate ou sulfate, ou encore des sucres (on parle alors de glycosylation) qui modifient la charge globale et les caractéristiques physico-chimiques ou biologiques de ces protéines « matures » et conditionnent leur devenir dans l'organisme.
Il est important de rappeler que ces modifications post-traductionnelles ne sont pas sous le contrôle de la séquence du gène qui exprime la séquence protéique, mais sont spécifiques de chaque espèce cellulaire (en fonction notamment de l'équipement enzymatique de la lignée cellulaire exprimant la protéine d'intérêt [*cf. infra*, procédé de production]). Ces réactions chimiques, parfois complexes, ne sont donc pas « contrôlables » par la maîtrise du gène, mais par la maîtrise des conditions de production dans lesquelles sera mise la lignée cellulaire qui aura été choisie pour exprimer la protéine recombinante. On notera que ces réactions de maturation sont absentes au sein des organismes procaryotes (bactéries) ou très simples au sein des eucaryotes inférieurs comme les levures. Ceci explique notamment que selon les caractéristiques de glycosylation de la protéine d'intérêt, seul un système cellulaire « mammifère » pourrait être envisagé pour la production.
Nous allons, à titre d'exemple, détailler plus avant la réaction de glycosylation et ses conséquences sur les caractéristiques et la reproductibilité des protéines recombinantes et expliciter les conséquences possibles d'un changement dans le système de production, changement qui peut intervenir à tous les niveaux (depuis la nature de la cellule productrice, en passant par les conditions de culture, et enfin les conditions de purification).
La glycosylation est la plus fréquente des modifications post-traductionnelles. Les modifications chimiques introduites sont très complexes par les structures glycaniques qui sont ajoutées sur le squelette protéique. C'est cette complexité glycanique qui ajoute à la complexité et variabilité globale d'une protéine mature.
En quelques mots rappelons en quoi consiste l'étape de glycosylation d'une protéine, qui est réalisée dans le reticulum endoplasmique et

l'appareil de Golgi qui sont des structures spécifiques de l'organisation cellulaire.
La glycosylation consiste à brancher sur la protéine, sur des acides aminés bien déterminés (par exemple pour la N-glycosylation, les Asn qui sont dans la séquence Asn-X-Thr), des groupes sucrés comme le mannose, le fructose ou le galactose selon des ordres bien déterminés (fig. 3). Ces réactions chimiques de glycosylation vont conduire à l'élaboration de « chaînes sucrées » plus ou moins complexes et diversifiées, compte tenu des combinaisons possibles de branchement (nombre d'antenne(s) sur un site de glycosylation, et la nature des sucres composant cette antenne), même si des séquences obligées se retrouvent dans chaque structure.

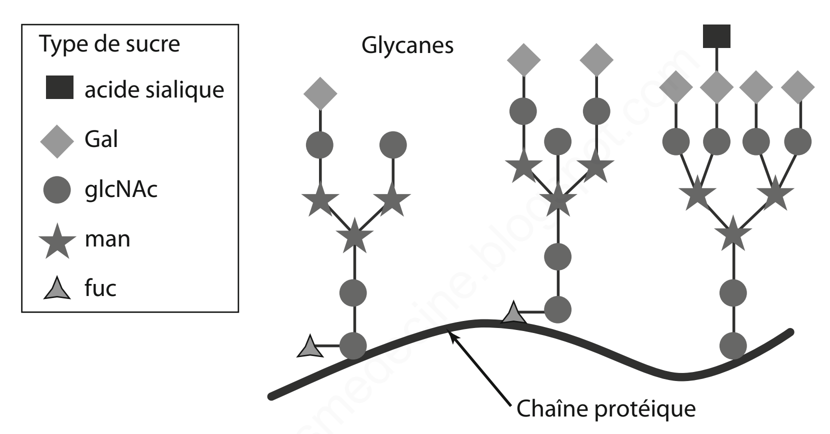


Fig. 3 – Représentation schématique des résidus carbohydratés (ou structures gycaniques) présents sur certaines séquences protéiques.
On note que les structures glycaniques sont obtenus en combinant la nature du reste sucré Gal = Galactose, Man = Mannose, Fuc = fucose, glcNAc = N-acétyl glucosamine) et l'organisation en antenne (mon, bi, voire tri-antennée). A noter aussi la présence d'un reste «acide sialique » qui vient parfois coiffer les extrémités des antennes. Les restes acide sialiques contribuent notamment à la demi-vie de la molécule protéique.

Enfin, l'extrémité de la chaîne sucrée est le plus souvent « terminée » (les anglo-saxons parlent de « capping ») par un acide sialique qui est présent sous forme d'acide N-acétyl neuraminique (NANA), alors que chez beaucoup de mammifères une partie de l'acide sialique est sous la forme d'acide N-glycolyl neuraminique (NGNA) car le gène qui code pour l'enzyme responsable du passage de la forme NANA en NGNA est muté et inactif chez l'homme. Cette spécificité d'espèce est aussi à prendre en compte lors du choix du système cellulaire d'expression/production de la protéine recombinante d'intérêt, pour assurer que la sialylation soit la plus proche de la forme humaine.
La protéine mature, ainsi « glycosylée » et plus ou moins « sialylée » acquiert des caractéristiques plus ou moins acides avec changement de son point isoélectrique (pI).

Ainsi, à l'issue de l'étape de modifications post-traductionnelles (maturation), et en ne considérant ici que la seule étape de glycosylation, la protéine mature va se présenter non plus sous une forme moléculaire unique, mais comme un mélange, une population de molécules présentant la même structure protéique de base (la séquence primaire imposée par la séquence du gène) sur laquelle différents types de chaînes sucrées auront été branchées, conférant alors à chaque molécule de protéine son propre pI. L'analyse de cette population moléculaire permet ainsi de révéler non plus une seule « forme » mais une série d'isoformes qui peuvent être étudiées qualitativement et quantitativement par des méthodes analytiques appropriées qui séparent les différentes isoformes par exemple en fonction de leur charge.

La génération de différentes isoformes, dont les proportions relatives sont fonction des conditions de culture cellulaire, induit la notion de « microhétérogénéité » d'une protéine. Et ainsi, à cause de ces « modifications post-traductionnelles » spécifiques de la protéine d'intérêt mais aussi du système d'expression/production et du schéma de purification, une protéine sera caractéristique par son « profil de glycosylation », le plus souvent décrit par une série de bandes visibles et quantifiables par les méthodes séparatives de type isoélectrofocalisation. Le respect du profil de glycosylation sera une garantie de l'activité biologique et du profil de tolérance chez le patient.

Les modifications post-traductionnelles, classiquement illustrées par le profil de glycosylation, sont des critères de qualité intrinsèque de la protéine et des paramètres critiques à considérer lors de l'évaluation du procédé de production et de la reproductibilité de celui-ci, notamment lorsque des changements sont introduits dans la méthode de production, et *a fortiori* lorsqu'un nouveau producteur propose une version « biosimilaire » d'une protéine de référence.

En effet, pour un nouveau producteur d'une protéine glycosylée donnée, on peut craindre une distribution des isoformes différente de celle observée avec la molécule initiale. Ce profil isoélectrique différent (et parfois difficile à distinguer par les seules méthodes analytiques proposées par le fabricant) aura potentiellement des impacts sur la pharmacocinétique ou l'activité biologique de la protéine médicament. Ce seront alors les résultats pharmacologiques et/ou cliniques qui révéleront ce changement, parfois subtil, de distribution des isoformes alors les données analytiques de contrôle de qualité n'auront pas détecté de différence notable.

Bien que certaines études suggèrent que la conséquence d'un profil isoélectrique différent concerne surtout le risque de néo-antigénicité, il semblerait que l'impact le plus important de ce phénomène réside plutôt au niveau de la demi-vie de la molécule, qui sera élimi-

née de façon plus ou moins rapide par l'organisme du patient receveur. En effet, les chaînes sucrées, et notamment en fonction de leur acide sialique terminal, protègent la protéine de la capture et de la dégradation par les cellules hépatiques.
Une protéine recombinante devra donc posséder une glycosylation adaptée, ainsi qu'un taux d'acide sialique correct (sous la forme NANA), pour ne pas être éliminée trop rapidement (et conserver une activité pharmacologique suffisante) et potentiellement générer chez les patients une réaction de défense avec formation d'anticorps anti protéine d'intérêt.

Les autres modifications liées au procédé et/ou à la conservation/formulation

Nous avons évoqués dans les paragraphes précédents les différents paramètres critiques de la structure moléculaire d'une protéine médicamenteuse. Ces attributs fonctionnels (structure primaire et structure spatiale, état de non agrégation, profil de glycosylation et autre modification chimique post-traduction) sont ainsi à considérer tout au long de la chaîne de production puis de conservation du médicament biologique. Il faut notamment prêter attention à ces paramètres lors de l'étape de « mise en forme pharmaceutique » qui suit l'étape de production/purification du principe actif. Il faut en effet que cette étape de mise en forme du médicament (produit fini administré au malade) respecte aussi la structure moléculaire, sans l'agresser ni la dégrader.
On retrouve donc ici, au stade du produit fini, les mêmes sources de difficultés lorsqu'un médicament dit « biosimilaire » et son produit de référence, ont des formules pharmaceutiques différentes et/ou des présentations différentes.
Toute modification dans la formule excipiendaire peut en effet modifier le profil de stabilité de la molécule qui se dégradera plus rapidement ou donnera naissance à des impuretés ou des produits de dégradation comme les agrégats notamment.

Complexité moléculaire

En conclusion de ce chapitre dédié aux caractéristiques moléculaires d'une protéine, on retiendra surtout que les produits biologiques sont des structures complexes, non seulement par leur structure protéique de base, mais aussi par les autres modifications qu'elles subissent lors de leur maturation, générant une « forme finale » qui n'est pas une entité « unique » et monomoléculaire (comme on peut l'attendre d'une molécule chimique à 99,9 % de pureté) mais plutôt un mélange complexe de la même molécule protéique, sous des

isoformes structurellement proches. On parle ici de la « microhétérogénéité » intrinsèque d'une substance biologique. Cette microhétérogénéité sera donc comme « l'empreinte digitale » de la protéine thérapeutique, empreinte digitale qui est aussi prédictive du profil d'activité et de tolérance de la protéine lorsque celle-ci sera administrée au patient. À ce mélange d'isoformes (lorsque la protéine présente un profil de glycosylation), il faut ajouter des produits de structure proche qui n'ont pu être éliminés lors des étapes de purification ainsi que les impuretés apportées par les différents réactifs et étapes du procédé de purification et mise en forme pharmaceutique *(cf. infra)*.
C'est ce mélange complexe qui sera considéré, *in fine*, comme LE produit d'intérêt et qui sera qualifié dans sa présentation globale par les données cliniques. On doit considérer qu'une fois ce « mélange » caractérisé et validé par l'usage clinique, il faudra que le producteur mette tout en œuvre pour que, lot après lot, le produit délivré au patient réponde aux mêmes critères de qualité.
La figure 4 tente de résumer les différentes sources de variabilité et de maintien des caractéristiques élémentaires indispensables à l'activité biologique pour une structure complexe d'une substance biologique comme une protéine.

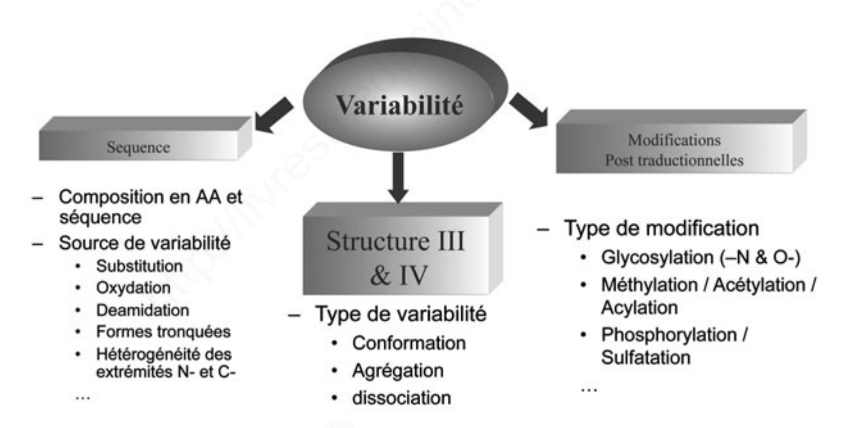


Fig. 4 – Structure moléculaire : source de variabilité et d'hétérogénéité.

Le défi analytique

Comme expliqué précédemment, une substance biologique est de structure chimique complexe et rarement (voire jamais) une entité moléculaire pure et unique mais plutôt une « population moléculaire » qui inclut (voir figure 5) :

- la forme moléculaire majoritaire et ses variants et isoformes, chacun porteur d'une activité biologique intrinsèque proche de l'activité biologique de la forme moléculaire majoritaire (exemple : EPO et ses isoformes) ;
- les impuretés liées au produit lui-même, mais qui ne portent pratiquement pas d'activité biologique ;
- les impuretés liées au procédé de production et au schéma de purification.

C'est donc ce mélange, de structures chimiquement complexes, qu'il va falloir contrôler, qualitativement et quantitativement, avant d'envisager de libérer le médicament pour son usage clinique.

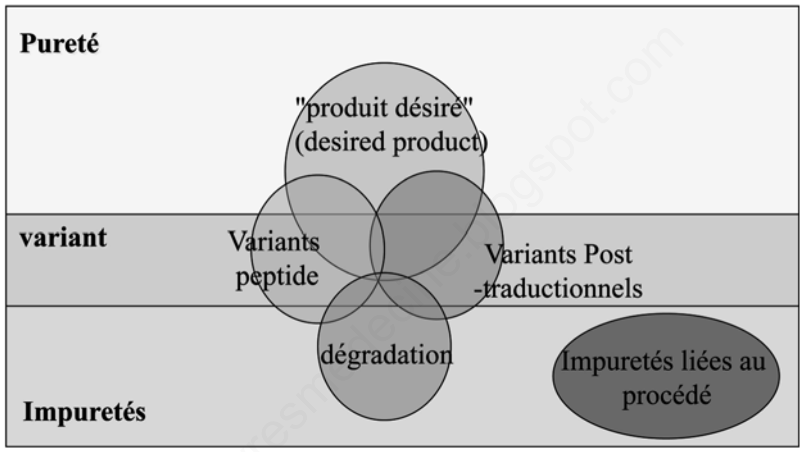


Fig. 5 – Profil de pureté/impureté.

Ces contrôles auront pour but de vérifier, par rapport à des spécifications fixées à l'avance, que le médicament est bien celui qui est nécessaire pour le patient, mais aussi qu'il est à la bonne dose, que le niveau d'impuretés présentes est conforme à ce qui est attendu.

On comprend donc que l'analyse physico-chimique et biologique de ce mélange complexe, pour évaluer différentes propriétés moléculaires distinctes, complémentaires et nécessaires, ne peut être réalisée par une seule méthode, et qu'il va falloir utiliser, comme le dit la définition d'un produit biologique « une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques. » pour pouvoir caractériser extensivement la protéine d'intérêt en termes de masse, de charge, de repliement spatial et d'organisation multicaténaire ou multimérique et enfin ses caractéristiques post-traductionnelles (analyse quantitative des différentes isoformes).

Il existe de nombreuses méthodes analytiques qui permettent d'apprécier le profil de pureté et d'impureté des médicaments biolo-

giques, parmi lesquelles on peut citer le dichroïsme circulaire, la résonance magnétique nucléaire, les tests immunologiques (ELISA, immunoprécipitation, *biosensors*, etc.), l'activité biologique sur modèles *in vitro* (culture cellulaire) et *in vivo* (modèles animaux), les diverses techniques chromatographiques (HPLC *peptide mapping*), les méthodes électrophorétiques (SDS-PAGE ; IEF ; CZE), la diffusion de la lumière en statique et en dynamique, la spectrométrie de masse, les techniques de rayons X, etc.

Ces méthodes sont en perpétuelle évolution dans leur niveau de sensibilité, de capacité discriminantes et de spécificité. Elles permettent d'améliorer constamment la connaissance et la compréhension de ces produits. Néanmoins, ces outils ont leurs limites pour rendre compte de la qualité d'un produit biologique de façon exhaustive. Ceci a été illustré à plusieurs reprises pour des médicaments biologiques, à différents stades de développement (avant ou après autorisation), pour lesquels des variants ou impuretés ont été détectés « tardivement ». Dans certains cas, ces variants ou impuretés, ayant toujours existé dans le produit, sont découverts fortuitement suite à l'amélioration des méthodes analytiques et sont sans conséquence clinique. Dans d'autres exemples, des impuretés ont été recherchées et détectées suite à des investigations approfondies déclenchées par des signaux de pharmacovigilance, après que des effets indésirables aient été observés au cours d'essai clinique ou de traitement au long cours avec ces produits.

Les méthodes sont multiples et permettent chacune d'analyser plus ou moins finement telle ou telle caractéristique du produit d'intérêt. On peut classer les méthodes par grandes familles, en fonction de la caractéristique moléculaire que l'on souhaite étudier (tableau I).

Si de nombreuses caractéristiques moléculaires peuvent maintenant être aisément investiguées et vérifiées (masse molaire, profil de glycosylation), il reste cependant des éléments de structures tridimensionnelles qui sont des critères particulièrement informatifs, mais difficiles à analyser pour les protéines. Ainsi, les méthodes physico-chimiques actuelles (dichroïsme circulaire, spectrométrie UV proche et lointaine, RMN, etc.) ne peuvent comparer que certains aspects de la structure tridimensionnelle de la protéine à une référence donnée. Ainsi, dans l'analyse structurelle des protéines, certaines propriétés indispensable à l'activité biologique de la protéine, ne pourront pas être vérifiées par les seules méthodes physico-chimiques, et il est habituel de toujours réaliser, en plus des tests physico-chimiques, des tests dits biologiques (qui mettent en jeu des réactions de type antigène-anticorps, ou agoniste-récepteur, ou encore reconnaissance d'un site enzymatique, voire des tests d'activité sur animaux) pour vérifier l'intégrité moléculaire globale de la molécule.

Tableau I – Les principales méthodes analytiques utilisables dans l'étude et le contrôle des protéines ou autres macromolécules. Chaque méthode permet de couvrir tout ou partie des paramètres structuraux des molécules analysées. Données fournies par les différentes méthodes analytiques (adapté de Thorpe R, communication personnelle).

Méthode	Taille	Charge	Structure laire	Structure 2°/3°	Purity	Potency
HPLC :						
Exclusion taille	+++	–	–	++	++	–
Échange d'ions	–	++++	+++	–	+++	–
Phase inverse	+++	+/–	+++	++	+++	–
Électrophorèse :						
SDS-Page	+++	–	+++	–	+++	–
IEF	–	+++	+	++	+++	+
W-Blot	+++	–	++	+++	+++	–
Dosages :						
Immuno-essais	–	–	+/–	+/–	–	++
Fixation récepteur	–	–	++	+++	–	++
Dosage *in vivo*	–	–	+++	++++	+/–	+++++

Ce défi analytique explique aussi qu'il soit parfois difficile d'affirmer l'absence de différence lorsque deux molécules sont comparées. Cette difficulté à conclure sur une différence ou une absence de différence, s'explique soit parce que les méthodes sont inadaptées, ou que la limite de détection est atteinte. En absence de différence mise en évidence, il y a un risque de conclure, à tort, que les deux produits comparés sont « identiques ». Dans ce domaine de la comparaison entre molécules, il est important de rappeler que l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence ; on a décrit des effets secondaires chez des patients qui avaient reçu des molécules issues d'un procédé de production modifié, et ces molécules avaient passé avec succès toutes les analyses qui avaient été déployées à la recherche de modifications structurelles ou moléculaires que le changement de procédé aurait pu induire. C'est après administration aux patients que l'on a constaté que la molécule, issue du procédé modifié, avait un comportement différent et notamment entraînait l'apparition d'anticorps (profil d'immunogénicité) contre la protéine d'intérêt.

Le défi du procédé de production

Une substance active dite « biologique » est par nature complexe, sa production ne peut donc relever que de processus eux-mêmes complexes, faisant appel au monde du vivant avec des étapes de fermentation/culture cellulaire puis d'extraction/purification à partir d'un milieu complexe, reflet du métabolisme du système d'expression choisi.

Nous allons décrire le procédé de production pour une protéine recombinante, afin d'illustrer les points « critiques » qui vont conditionner la qualité finale de la protéine produite.
Il faut rappeler brièvement que dans un procédé de production dit « biotechnologique », c'est un système cellulaire (bactérie, levure, cellule d'insecte, de plante ou de mammifère) génétiquement modifié (la modification génétique consiste à insérer dans le génome de la cellule, un gène étranger à la cellule hôte – on parle de transgène – codant pour la protéine d'intérêt) qui assure l'expression d'une protéine d'intérêt thérapeutique. La protéine ainsi produite (selon la séquence génétique qui aura été insérée dans le système cellulaire hôte et après les modifications post-traductionnelles que le système hôte est capable de réaliser) devra ensuite être récoltée de ce milieu de culture pour être purifiée jusqu'à obtenir une solution d'une protéine à un degré de pureté proche de 100 %. C'est cette protéine purifiée qu'il faudra mettre en forme pharmaceutique finale (le plus souvent un produit injectable).
Ainsi, pour la production d'une protéine recombinante et l'obtention d'un médicament biotechnologique, il faut distinguer plusieurs étapes qui chacune impacte sur la robustesse du procédé de production, et in fine sur la qualité de la protéine d'intérêt :

- la mise au point du système cellulaire qui exprime le transgène qui aura été inséré dans son génome ;
- la réalisation de l'étape de culture de la cellule génétiquement modifiée ;
- la « récolte » du système de production ;
- la purification de la protéine par différentes étapes chimiques ou biologiques pour obtenir un principe actif d'un niveau de pureté déclaré et validé ;
- la formulation galénique pour obtenir le médicament dans sa présentation finale.

Nous allons présenter brièvement chacune de ces étapes, en insistant surtout sur les points critiques de chacune d'elles puisque ce sont ces points critiques qui peuvent à tout moment être pris en défaut et entraîner la production d'une protéine de qualité moindre ou différente de celle attendue. Dans le contexte du biosimilaire, on verra que le procédé, mis en œuvre par un second fabriquant est donc un des points essentiels dans la maîtrise de la qualité du produit « copie ».

Mise au point du système d'expression : du code génétique à la protéine médicament

Les gènes sont des portions d'ADN portant un message qui permettent *in fine* la production de protéines. Ils sont présents dans le génome de tous les êtres vivants et sont des séquences de nucléotides (A, T, G et C). La séquence de chacun de ces gènes est spécifique d'une protéine. La machinerie des cellules transcrit les gènes (ADN) en ARNm qui sont à leur tour traduits en protéines. Ce sont ces quatre étapes qui sont représentées dans la séquence suivante :
ADN ➙ transcription ➙ ARNm ➙ traduction ➙ protéine native ➙ modification post-traductionnelle ➙ protéine mature ➙ excrétion/sécrétion ➙ libération de la protéine dans le milieu extracellulaire.

Étape préalable à toute production, la mise au point du système d'expression, notion de génie génétique.

Le gène codant pour la séquence protéique d'intérêt est le premier élément clé de ce système, puisque seule une séquence génique correcte permettra d'obtenir l'expression d'une protéine dont la séquence primaire sera conforme.
Le gène, le plus souvent de séquence humaine, doit être inséré dans la cellule qui aura été choisie comme système hôte pour la production. Le code génétique étant universel, il sera lu de la même façon par tous les systèmes cellulaires du monde animal, végétal ou bactérien, (même si on sait qu'il y a des codons dominants par système cellulaire).
Cette universalité est à la base de la production de protéines thérapeutiques recombinantes[1] de séquence humaine dans des systèmes hôtes hétérologues (bactérie, levure, plante, cellule mammifère, animaux transgéniques) pour faire « produire » à ce système hôte une protéine de séquence donnée.
La biotechnologie a donc pour but d'insérer un transgène codant pour la protéine à produire dans un organisme producteur « hôte » appelé système d'expression.
Celui-ci est conservé sous forme de banques cellulaires (banques maîtresse et de travail, ce système sera décrit plus loin, fig. 6) pour garantir la reproductibilité du système de production. Les cellules issues des banques cellulaires sont mises en culture afin de produire la protéine d'intérêt. Cette protéine est ensuite extraite du milieu de culture, puis purifiée et formulée en produit fini correspondant à la forme commercialisée.

1 Le terme « recombinant » signifie intégration d'un ADN étranger dans le génome d'un hôte qui devient génétiquement modifié.

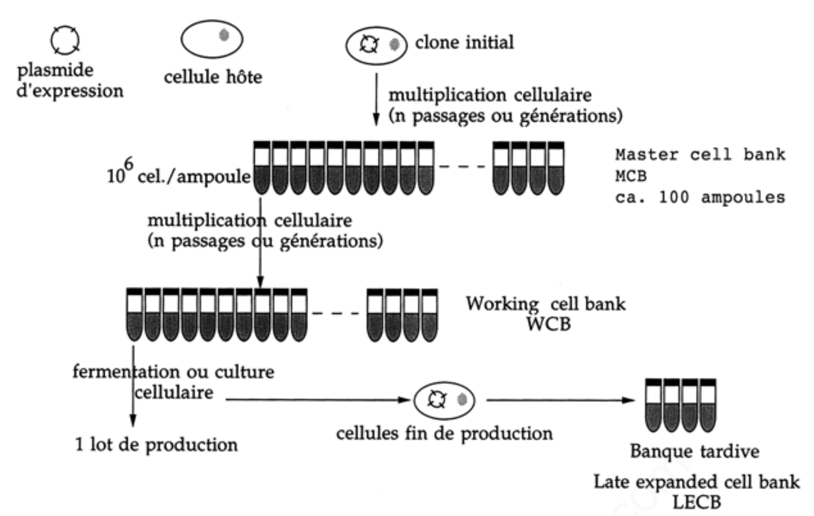


Fig. 6 – Systèmes des « lots de semence ».

Notion de vecteur et cassette d'expression

Pour que la protéine humaine soit exprimée correctement par l'organisme hôte producteur, il est nécessaire d'optimiser la séquence du gène en utilisant pour chaque acide aminé les codons dominants de l'espèce utilisée. Cette séquence est accolée à un promoteur qui permet le contrôle de l'expression de la protéine par le système hôte génétiquement modifié. Le choix du promoteur est dépendant de la cellule hôte et permet d'optimiser le rendement d'expression.
Dès ce stade de « construction génétique » le choix du système producteur conditionne la nature de la protéine produite et les substances apparentées formant « la substance active d'intérêt ».
En d'autres termes une construction génétique, développée pour un système de production donné, constitue un premier élément d'originalité et de caractérisation de la protéine produite.
Tout autre système de production, mis au point par exemple par un fabriquant d'un « biosimilaire » est par nature différent dans sa conception et sa construction et donc dans les caractéristiques moléculaires les plus intrinsèques de la substance biologique produite.

Cellule hôte et système d'expression

Le choix de la cellule hôte et du système d'expression est surtout conditionné par la nature de la protéine à produire. En effet, en fonction de la complexité de la structure protéique et de la nécessité (ou non) d'une phase de modification post-traductionnelle, les différents systèmes cellulaires peuvent ou non répondre aux exigences requises. On distingue classiquement cinq types d'organismes utili-

sables dans la production de protéines recombinantes d'intérêt thérapeutique : les bactéries, les levures (et champignons), les cellules de mammifère (y compris les cellules humaines), les cellules d'insecte et les cellules végétales. À ces cinq grands systèmes d'expression *in vitro*, on peut ajouter deux systèmes d'expression *in vivo*, avec les plantes et les animaux transgéniques, même si le recours à ces systèmes reste encore anecdotique.
Il faut surtout retenir que pour un système d'expression donné, le produit obtenu peut différer notablement par son cortège d'impuretés et la répartition des isoformes et autres variants structuraux qui ont été évoqués plus haut. Nous allons présenter brièvement quelques aspects spécifiques à ces différents systèmes d'expression.

Cellules procaryotes

Les bactéries ont été les premiers systèmes de production *in vitro* de protéines recombinantes, notamment *Escherichia coli*. Ce système allie la simplicité d'utilisation à de bons rendements ; cependant son utilisation est limitée à la production de protéines ne nécessitant pas de modification post-traductionnelle puisque les cellules procaryotes ne disposent pas de l'équipement enzymatique nécessaire à la glycosylation. Lors de la phase de production de la protéine, la bactérie va soit la produire dans des « corps d'inclusion » à l'intérieur de la cellule, soit par sécrétion interne dans l'espace périplasmique. La formation de corps d'inclusion permet d'obtenir des fractions semipurifiées de protéine, qui sont aisément récupérées par simple extraction. Toutefois, cette technique d'extraction suppose la resolubilisation des protéines dans un solvant tel que l'urée, ce qui implique inévitablement leur dénaturation. Cette dénaturation doit alors être suivie d'une phase de renaturation de la protéine, afin que la structure spatiale de la protéine soit régénérée pour garantir son activité biologique *(cf. supra)*. Cette phase de dénaturation-renaturation est délicate à réaliser et si elle n'est pas bien conduite ou maîtrisée peut conduire à la formation d'une fraction plus ou moins importante des molécules de protéines adoptant des conformations anormales, qui pourront être responsables de réactions de l'organisme qui ne reconnaîtra pas ces structures protéines dénaturées (néo-antigénicité).

Systèmes eucaryotes

Pour des protéines complexes, nécessitant des réactions spécifiques post-traduction, telles que des conformations spécifiques, des ponts disulfures, des oligomérisations, des clivages protéolytiques, des phosphorylations ou des réactions de glycosylations, il faut envisager des systèmes de production capables de fournir la machinerie indispensable à ces réactions de maturation qui sont généralement

effectuées dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi des cellules eucaryotes. Les protéines nécessitant ces modifications ne peuvent donc pas être produites avec des systèmes d'expression bactériens et il faut envisager des organismes eucaryotes.
On peut distinguer trois niveaux dans les systèmes eucaryotes :

- les eucaryotes inférieurs avec les levures et champignons. Ces systèmes sont capables d'effectuer des modifications post-traductionnelles relativement simples, tout en préservant la simplicité de leur conditions de culture et un rendement de production proche des systèmes bactériens. Cependant ce système reste limité à des glycoprotéines simples car les levures forment des N-glycosylations, riches en mannoses, fortement immunogènes chez l'homme ;
- les eucaryotes supérieurs avec les cellules mammifères, mais aussi les cellules d'insectes ou les cellules de plantes. De manière générale, ces cellules ne sont utilisées en production industrielle que lorsque les systèmes microbiens ou fongiques sont jugés inadaptés pour produire la protéine d'intérêt. En effet, à la différence des systèmes précédents, les eucaryotes supérieurs sont des systèmes plus complexes à mettre en œuvre à l'échelle industrielle et dont le rendement est faible, et les conditions de culture très contraignantes. Les cellules de mammifères telles que les cellules d'ovaires de hamsters chinois (*Chinese Hamster Ovary* [CHO]) sont très utilisées pour produire des glycoprotéines complexes. Plus récemment, des lignées cellulaires humaines ont été proposées (ostéosarcome 1080 ou une lignée de rein d'embryon humain HEK293 *[Human Embryonic Kidney]*). Ces lignées humaines ont pour principal avantage de pouvoir effectuer des modifications post-traductionnelles de structures humaines, ce qui peut avoir un intérêt notamment lorsque le profil de glycosylation doit être le plus proche du profil « naturel » (intérêt par exemple pour la pharmacocinétique du produit) ;
- enfin, un troisième système d'expression/production a été élaboré plus récemment, avec la transgenèse végétale et animale. Il s'agit ici de faire produire, par une plante ou un animal génétiquement modifié, la protéine thérapeutique, dans un tissu (pour la plante) ou dans un fluide (le lait le plus souvent pour les animaux transgéniques) aisément accessible pour la « récolte ». À partir de cette récolte, la purification de la protéine et la formulation du produit final reprennent le schéma de production qui sera décrit plus loin.

Notion de banque de cellules

Afin d'assurer l'homogénéité et la reproductibilité de la production de la protéine d'intérêt, un système de « banques cellulaires » ou encore appelés système de lots de semence (fig. 4) à 2 niveaux est établi à partir du clone producteur initialement sélectionné. Pour cela, le clone d'intérêt est mis en culture, et la population obtenue est répartie en fractions aliquotes (quelques millions de cellules par cryo-tube) qui sont alors cryo-conservées. Ce premier lot de tubes (généralement une centaine de cryo-tubes) constitue la banque cellulaire maîtresse (car issue directement de l'amplification du clone sélectionné) ou *Master Cell Bank* (MCB). Pour assurer la pérennité de cette MCB, on prépare une banque cellulaire « de travail » ou *Working Cell Bank*, en amplifiant une ou deux ampoules de la MCB avec répartition des cellules ainsi produites en cryo-tubes, comme pour la MCB. C'est à partir d'une ampoule de la WCB que chaque lot de production sera initié. On voit ainsi qu'après avoir réalisé plusieurs lots de production, la WCB diminue et une nouvelle WCB peut être préparée, selon le même procédé que décrit précédemment, en allant puiser, dans la MCB, un ou deux cryo-tubes. Ce système de banque cellulaire « à deux niveaux » permet ainsi d'assurer la pérennité de la lignée cellulaire qui a été construite et d'assurer que la production sera toujours initiée à partir de la même cellule génétiquement modifiée.

Production de la substance active : les conditions de fermentation ou de culture cellulaire

Une fois que le système d'expression a été construit, la cellule hôte génétiquement modifiée et le clone producteur établi en banque, il faut procéder à la mise en culture de la cellule hôte afin que celle-ci produise, dans des conditions de cultures spécifiques et optimisées, la protéine d'intérêt.

La culture de ces organismes se fait dans des fermenteurs (bactéries et levures) ou des systèmes de culture cellulaire (*roller bottles*, cytoculteurs, fibres creuses, etc.)

Il serait trop long de détailler les différentes solutions techniques qui ont été élaborées afin que les cellules maintenues ainsi en conditions artificielles de production, non seulement survivent mais surtout produisent en quantité notable la protéine pour laquelle elles ont été génétiquement modifiées.

Les conditions de culture, la façon dont la cellule hôte est entretenue, nourrie, oxygénée, etc. sont autant d'éléments déterminants dans les rendements de production et dans la qualité intrinsèque de la protéine produite. Pour illustrer l'importance et la criticité des condi-

tions de culture pour obtenir une protéine de qualité déterminée, il faut rappeler que la qualité et l'intensité de la glycosylation réalisée par les cellules eucaryotes sont notamment sous la dépendance des conditions de cultures auxquelles est soumise la cellule hôte. On observe ainsi, qu'un changement de pH, une modification de la pression partielle d'oxygène ou encore une modification dans la vitesse des apports en hydrates de carbone entraîne des modifications dans la répartition des isoformes glycosylées.
Ainsi, pour une protéine d'intérêt le procédé de production est une étape critique pour « récolter » in fine un « vrac de production » qui devra être aussi reproductible que possible, notamment en termes d'impuretés de production, produits du métabolisme cellulaire et évidemment d'isoformes ou de variants moléculaires.
Dans le contexte de la production d'une protéine dite « biosimilaire » on comprend donc que la mise au point d'un procédé de production aussi proche que possible du procédé utilisé pour la production de la protéine de référence, et la maîtrise de la reproductibilité de ce procédé, sont des éléments clés pour garantir que la protéine biosimilaire sera, effectivement, aussi similaire que possible à la protéine de référence, dans tous ses aspects structuraux et physico-chimiques.
Il est évident que ces mêmes questions se posent si le procédé de production envisagé est le système de transgenèse animale ou végétale, avec des éléments de complexités et de qualification complémentaires que nous ne pouvons pas décrire ici.

La purification

Une fois la phase d'expression et de production réalisée (quel que soit le système producteur, qu'il soit *in vitro* ou *in vivo*), il faut « récolter » le milieu dans lequel la protéine se trouve (les bactéries corps entiers, le jus de culture des levures ou des cellules, le lait d'un animal transgénique, etc.) et procéder alors aux étapes d'extraction et de purification de la protéine d'intérêt.
L'objectif de cette purification est d'extraire de cette matrice biologique complexe, la protéine d'intérêt et d'éliminer l'ensemble des substances dites « contaminantes », notamment celles issues de la cellule productrice (ADN et protéines), des matières premières utilisées (réactifs, milieu de culture…), ainsi que les produits de dégradation. Un second objectif de la purification est d'éliminer, par des étapes dédiées, des agents pathogènes potentiellement transmissibles et apportés par les différents éléments « biologiques » mis en œuvre tout au long du procédé. Il faut mentionner ici le risque de contamination par les virus des systèmes cellulaires utilisés, l'agent responsable des encéphalopathies spongiformes, etc.

Il existe de nombreuses stratégies pour extraire et purifier les protéines, chacune présentant un niveau de spécificité (afin de ne sélectionner que la protéine d'intérêt), de rendement (quantité de protéines d'intérêt éliminées avec les effluents) et de maintien de l'intégrité moléculaire de la protéine en cours de purification.
Le système de purification peut aussi introduire des différences de profil de qualité de la protéine, entre les lots de production, ou entre les producteurs :

– en sélectionnant des isoformes qualitativement et quantitativement différentes ;
– en copurifiant des impuretés différentes ;
– en provocant, par des conditions plus ou moins drastiques de purification (notamment les traitements solvant/détergent classiquement appliqués pour la sécurisation virale), des dénaturations/dégradations de la molécule purifiée.

À l'issue du procédé de purification (encore appelé *downstream process* ou procédé d'aval), on obtient une protéine dite « purifiée » dont le niveau de pureté doit être qualifié et vérifié par rapport à des normes ou spécifications préalablement fixées (*cf. supra* le défi analytique et la stratégie de contrôle qualité).
À ce stade du procédé, la protéine est donc considérée comme « la substance active » qui peut être stockée pour conservation avant mise en forme pharmaceutique. En effet, la protéine n'est pas encore sous sa forme « médicament », c'est-à-dire sous une forme qui permette son administration au patient. Il faut alors, à partir de la « protéine vrac », procéder à une dernière étape appelée « mise en forme pharmaceutique ».

La mise en forme pharmaceutique

La mise en forme pharmaceutique consiste à inclure la protéine d'intérêt thérapeutique dans une forme médicamenteuse qui permettra son administration au patient.
S'agissant de protéines, ces substances ne peuvent pas (sauf de rares exceptions) être administrées par voie orale. Il faut donc préparer un médicament qui sera administré par voie injectable (sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse).
Pour cela, il faut procéder à la mise au point d'une « formule » avec des excipients dont le rôle sera d'assurer la meilleure solubilisation possible de la protéine, et le maintien de son intégrité physique (pas de formation d'agrégat par exemple) et chimique (pas d'altération des propriétés chimiques telles qu'une oxydation, réduction, perte de groupements ou de gycosylation, etc.) puisque toutes ces réac-

tions de dégradation sont essentiellement sous le contrôle des conditions chimiques (pH, force ionique, humidité, etc.) et/ou physiques (température de stockage, état liquide ou solide) imposées à la protéine. Cette étape de formulation et de choix des excipients et des conditions de mise en forme pharmaceutique permet d'assurer la compatibilité de la substance active avec son environnement final d'administration mais aussi de garantir la stabilité du principe actif dans le médicament aussi bien au cours de la fabrication que durant toute la conservation.
Cette dernière étape doit donc être intégrée dans le procédé global de production du médicament, comme une source possible de difficultés techniques pour l'obtention d'un médicament de qualité.
Parmi les exemples où la formulation du médicament a eu une conséquence en termes d'effets secondaires graves, il faut citer celui des cas d'anémie sévère par formation d'anticorps anti-substance – active, rapportés après un changement dans la formulation d'une érythropoïétine qui était commercialisée, sans signal particulier de pharmacovigilance, depuis 10 ans.
Cet exemple, comme beaucoup d'autres, a montré que le maintien de l'intégrité moléculaire de la protéine d'intérêt résulte de la maîtrise complète de toutes les étapes du procédé depuis la construction du système de cellule hôte, en passant par la mise en culture de ce système cellulaire, puis l'extraction/purification et enfin la mise en forme pharmaceutique et le respect des conditions de stockage du médicament.

Conclusion

Tout au long de ce chapitre, nous avons énuméré et présenté les différents éléments scientifiques et techniques, liés à la nature même des substances biologiques, leur structure moléculaire complexe, leur procédé de production, de purification et leur mise en forme pharmaceutique, qui expliquent pourquoi, lorsqu'il s'agit de « copier » la molécule d'intérêt, il y a trop d'inconnus et de sources de problèmes pour que l'approche « médicaments génériques » soit scientifiquement applicable et suffisante pour garantir la qualité et la sécurité du médicament « copie ».
Seule une comparaison attentive des produits, de leurs conditions de production, de contrôle et de stockage, confortés par des données non cliniques et cliniques vont permettre aux autorités de santé d'assurer que, dans les limites des connaissances scientifiques, et dans les limites des investigations qui ont été menées, il n'a pas été possible de mettre en évidence des différences notables, potentiellement généra-

trices de profil d'efficacité et de sécurité différents, et qu'à ce titre les deux produits sont considérés comme « biosimilaires ».

Pour en savoir plus

- Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du conseil (31 mars 2004)
- EMEA/CHMP/31329/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Biosimilar Medicinal Products containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor
- EMEA/CHMP/31329/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Biosimilar Medicinal Products containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor (CHMP adopted February 2006)
- EMEA/CHMP/32775/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Human Insulin (CHMP adopted February 2006)
- EMEA/CHMP/32775/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Human Insulin (CHMP adopted February 2006)
- EMEA/CHMP/42832/05 Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues
- EMEA/CHMP/42832/05 Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues (CHMP adopted February 2006)
- EMEA/CHMP/437/04 Guideline on Similar Biological Medicinal Products
- EMEA/CHMP/437/04 Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP adopted September 2005)
- EMEA/CHMP/94526/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Erythropoietins
- EMEA/CHMP/94526/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Erythropoietins (CHMP adopted March 2006)
- EMEA/CHMP/94528/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Somatropin
- EMEA/CHMP/94528/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Somatropin (CHMP adopted February 2006)

- EMEA/CHMP/BWP/49348/05 Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues
- EMEA/CHMP/BWP/49348/05 Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (CHMP adopted February 2006)
- EMEA/CPMP/3097/02 Note for Guidance on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance: Non Clinical and Clinical Issues (CPMP adopted December 2003)
- EMEA/CPMP/BWP/3207/00 Rev.1 Guideline on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance-Quality Issues (CPMP adopted December 2003)
- Thorpe R *et al.* (2005) Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 12: 28-39

http://livresmedecine.blogspot.com

Du concept biosimilaire à l'AMM[1, 2]

M. Pavlovic, J.-L. Prugnaud

Introduction

Le concept de médicament biologique similaire à un médicament biologique de référence a été introduit récemment dans le cadre réglementaire européen. Comme cela a été précisé dans la préface de cet ouvrage, le terme biosimilaire désigne dans le langage courant le concept « copie » d'un médicament biologique. Le but du cadre réglementaire a été d'ouvrir une voie à l'industrie pharmaceutique pour l'enregistrement des médicaments biologiques similaires aux médicaments biologiques de référence lorsque le brevet de protection de ces derniers est expiré. De nombreux médicaments relevant de ce domaine particulier ont leurs brevets expirés ou sont en voie d'extinction. Ceci offre aux industriels la possibilité de développer des médicaments biosimilaires et d'obtenir les mêmes indications thérapeutiques que le médicament de référence.

Même si cette stratégie peut paraître facilement assimilable à l'approche de développement des médicaments génériques – c'est-à-dire requérant pour une substance active chimique une simple démonstration de la bio-équivalence avec le produit de référence – l'approche générique « standard » ne peut pas être considérée comme adéquate pour établir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un biosimilaire. Ceci est dû à la complexité tant des produits en eux-mêmes issus des biotechnologies que de leur procédé de fabrication. Dans la majorité

[1] AMM : Autorisation de Mise sur le March.

[2] Introduction traduite et conclusion partiellement traduite de l'article de Pavlovic M, Girardin E, Kapetanovic L, Ho H et Trouvin JH, Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Human Growth Hormone: European Regulation. Horm Res 2008;69:14–21. © 2007. Karger AG, Basel.

J.-L. Prugnaud et al., *Les biosimilaires*
© Springer-verlag France, Paris 2011

des cas, la complexité moléculaire et l'hétérogénéité inhérente aux produits biologiques ne permettent pas d'obtenir et de garantir leur complète caractérisation. La qualité de la substance active est largement dépendante de son procédé de fabrication et ainsi tout changement dans le procédé de fabrication peut avoir une influence sur la qualité du produit obtenu mais aussi avoir un impact sur les profils de sécurité et d'efficacité. C'est pour ces raisons qu'un cadre réglementaire spécifique a été élaboré par les Autorités européennes d'enregistrement. Ce cadre d'enregistrement est encore appelé « approche biosimilaire » spécifiquement pour les médicaments biologiques similaires aux médicaments biologiques de référence. Il peut s'appliquer à tous les médicaments biologiques, ce qui fait l'originalité de la réglementation européenne et son caractère unique au plan mondial. En pratique, l'approche biosimilaire développée dans les recommandations pour l'enregistrement, s'applique à des protéines recombinantes bien caractérisées comme la somatropine, l'insuline, l'érythropoïétine ou le facteur G-CSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factos*). D'autres recommandations ont été élaborées pour les héparines de bas poids moléculaires et l'interféron alfa ou sont en préparation comme pour les anticorps monoclonaux. Ces recommandations sont élaborées par le comité des produits à l'usage humain, CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) concernant les aspects de la qualité, du préclinique et de la clinique qui doivent être développés pour l'enregistrement d'un biosimilaire.

Définition d'un produit biosimilaire

« Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment des différences liées à la matière première ou des différences entre les procédés de fabrication du médicament de référence biologique, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis » (directive européenne 2004/27 art. 10 (4)).

Dans ce chapitre seront résumées et analysées les recommandations générales concernant le développement qualité d'un médicament biosimilaire complétées par celles relatives à la préclinique indispensables pour la première administration à l'homme. Les recommandations générales pour la démonstration clinique de la similarité en termes de sécurité et d'efficacité seront plus particulièrement développées pour les médicaments biosimilaires utilisés en cancérologie

et hématologie. Celles-ci concernent essentiellement l'érythropoïétine et le facteur de croissance G-CSF pour lesquels les premiers biosimilaires ont été mis sur le marché.

Le contexte de l'enregistrement

Les recommandations générales figurent dans un texte général sur les biosimilaires qui introduit le concept de biosimilarité et définit les grands principes du développement des biosimilaires au plan qualité, sécurité et efficacité[1]. Une firme qui développe un médicament similaire à un médicament biologique de référence doit choisir la référence parmi les médicaments autorisés par un dossier complet dans la communauté européenne. Le concept de biosimilaire est applicable à tout médicament biologique. Cependant, en pratique, la démonstration de la similarité dépendra de la possibilité de caractérisation complète du produit. Celle-ci nécessite à la fois des données en termes de propriétés physico-chimiques et biologiques et la connaissance du procédé de fabrication accompagné de ses contrôles. Comme des changements mineurs du procédé de fabrication peuvent entraîner des altérations au plan moléculaire du produit, le profil de sécurité et d'efficacité des produits biologiques est dépendant de la robustesse et du suivi des aspects qualité.
L'approche biosimilaire tient compte des points suivants :

- l'approche générique « standard » n'est pas considéré acceptable. L'approche biosimilaire est basée sur des exercices de comparabilité en raison de la complexité des produits issus de biotechnologie ;
- les exercices de comparabilité ne peuvent s'appliquer qu'à des produits hautement purifiés qui peuvent être correctement caractérisés. Ce n'est pas toujours le cas notamment pour les produits d'extraction de sources biologiques ou pour lesquels, seule une petite expérience clinique et réglementaire est disponible ;
- l'approche biosimilaire est défini par des recommandations en vigueur concernant des méthodes analytiques, le procédé de fabrication et des études cliniques à effectuer pour l'enregistrement ;
- par définition un produit biosimilaire n'est pas un produit générique ; des différences subtiles entre le biosimilaire et la référence peuvent exister et nécessitent une expérience préalable avant leur usage. Afin de faciliter le suivi ultérieur (pharmacovigilance), les patients recevant un biosimilaire doivent être clairement identifiés.

1 Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP/437/04 (CHMP adopted September 2005)

Toujours dans les recommandations générales, la même référence biologique doit être utilisée pour tout le programme de comparabilité des études de qualité, sécurité et efficacité de façon à s'assurer que les réponses lors de l'exercice de comparabilité soient obtenues avec un seul comparateur qui ait tout au long des études la même forme et le même dosage, les mêmes types d'impuretés et variants relevant de son procédé de fabrication. La substance active d'un biosimilaire doit être similaire en termes moléculaire et biologique au produit de référence. Par exemple un interféron-α2a ne peut pas être biosimilaire à un interféron-α2b. Il est fortement recommandé que le médicament biosimilaire ait la même forme, le même dosage et la même voie d'administration que le médicament de référence. Si ce n'est pas le cas, des données complémentaires doivent être apportées dans le contexte de l'exercice de comparabilité pour justifier ces différences. Toute différence entre le biosimilaire et la référence doit être justifiée par des études appropriées au cas par cas. Une consultation des autorités réglementaires est recommandée pour discuter de ces approches.

La démarche qualité dans ce contexte

Les biosimilaires sont des produits biologiques développés selon leur propre procédé de fabrication. Les données scientifiques issues des monographies des pharmacopées ou publiées dans la littérature sur le médicament biologique de référence sont considérées comme limitées pour établir la similarité entre le biosimilaire et la référence au niveau de la substance active et du produit fini car elles ne sont pas suffisamment pertinentes. Seul un exercice de comparabilité permet l'évaluation de la similarité en termes de qualité, sécurité et efficacité. Basé sur un dossier qualité complet combiné avec des analyses analytiques sensibles, l'exercice de comparabilité au niveau qualité permet de diminuer le nombre des études non cliniques et cliniques par rapport à un dossier d'enregistrement complet.

Un dossier qualité complet, comparable au dossier demandé pour l'enregistrement du médicament de référence, est toujours demandé pour l'enregistrement des biosimilaires. Il est complété par les données de comparabilité qualité, non-cliniques et cliniques entre le médicament de référence et le médicament biosimilaire.

Procédé de fabrication d'un biosimilaire

Le biosimilaire est défini par son procédé de fabrication spécifique de la substance active et du produit fini (comme pour le médicament de référence). Ces procédés doivent être développés et opti-

misés en fonction des recommandations réglementaires en vigueur couvrant les aspects du système d'expression moléculaire et des cellules de production, de la culture, de la purification, de la sécurité virale, des excipients de formulation, des interactions avec le matériau de conditionnement primaire, ainsi que de leurs conséquences éventuelles sur les caractéristiques du produit fini. De plus, chaque médicament est défini par la composition moléculaire, elle-même définie par son procédé de fabrication qui introduit ses propres impuretés. Pour ces raisons là, le biosimilaire est défini par :

- la molécule elle-même incluant les produits variants et impuretés ;
- le procédé de fabrication qui peut jouer sur les caractéristiques moléculaires et impuretés.

La firme développant le biosimilaire doit maîtriser ces aspects en termes de reproductibilité et de robustesse des procédés mis en jeu. Il est recommandé que les données cliniques dans l'exercice de comparabilité soient obtenues avec le biosimilaire fabriqué selon le procédé de fabrication final qui sera utilisé pour des lots à commercialiser. Sinon des études « ponts » seront nécessaires.

L'exercice de comparabilité dans l'aspect qualité

Les aspects qualité d'un biosimilaire sont fondamentaux et leur impact potentiel sur la sécurité et de l'efficacité doit toujours être évalué. Une approche par étape est récommandée afin d'analyser et de justifier toute différence dans les attributs de qualité entre le biosimilaire et la référence. Il n'est pas exigé que les attributs de qualité soient identiques car il peut exister des différences de structures mineures pour la substance active, du fait de la variabilité des modifications post-traductionnelles, ou des différences dans les profils d'impuretés. Celles-ci peuvent être acceptables mais doivent être justifiées notamment en termes de leur impact éventuel sur la sécurité et l'efficacité du produit fini.

Méthodes analytiques

Les études de caractérisation doivent être conduites selon les recommandations réglementaires en vigueur à la fois en ce qui concerne la substance active et le produit fini pour démontrer que la qualité du biosimilaire est comparable à celle de la référence. Les méthodes analytiques doivent être choisies en fonction de la complexité du produit et doivent être capables de détecter des différences entre le biosimilaire et la référence. La comparaison est faite grâce à des

méthodes analytiques validées évaluant la composition, les propriétés physiques, la structure moléculaire primaire, et d'un ordre plus élevé, les différentes formes en relation avec les modifications post-traductionnelles, et l'activité biologique. Plusieurs essais biologiques sont nécessaires utilisant différentes approches afin de permettre de comparer l'activité biologique du biosimilaire à celle de la référence. L'expression de l'activité doit être exprimée en unités internationales si un étalon international est disponible.
Les produits dérivés et les impuretés du biosimilaire doivent être identifiés et comparés à ceux de la référence par les techniques actuelles disponibles. Des études de stress permettent de mettre en évidence des dégradations spécifiques (*i.e.* oxydation, dimérisation) et les études de stabilité accélérées permettent d'établir et de comparer les profils de stabilité du biosimilaire et de la référence.
Les impuretés en relation avec le procédé de fabrication (protéines et ADN [acide désoxyribonucléique] de la cellule hôte, réactifs, impuretés de purification) sont spécifiques et dépendent du procédé de fabrication propre à chaque produit. De ce fait l'exercice de comparabilité ne peut pas s'appliquer de façon absolue. Cependant le biosimilaire doit répondre comme le produit de référence au même niveau d'exigences décrites dans les recommandations sur la qualité des produits de biotechnologie.

Spécifications

Comme pour tout produit de biotechnologie, les spécifications reposent sur une sélection de tests dépendant du produit en question. Le rationnel pour établir les limites des critères d'acceptation doit être décrit et élaboré à partir de la même démarche que pour tout médicament biologique. Chaque critère d'acceptation doit être établi et sa justification basée sur les lots utilisés dans les études non cliniques et cliniques, sur les lots produits de façon reproductible, et sur des données issues de l'exercice de comparabilité (qualité, sécurité et efficacité).
La fixation des spécifications est basée sur un raisonnement global de la firme qui dépose la demande de l'enregistrement du biosimilaire ; cette demande est basée sur l'expérience acquise avec le produit en développement et le médicament de référence. Les données doivent démontrer, si possible, que les limites d'un test donné ne sont pas plus larges que les écarts de variabilité observés avec le médicament de référence.

Conclusion sur la qualité

L'aspect qualité dans le développement d'un biosimilaire est fondamental. C'est sur lui que repose en grande partie la démonstration de la similarité entre le biosimilaire et la référence. Le dossier qualité d'un biosimilaire doit comporter les deux démonstrations suivantes :

– des études complètes de caractérisation et de production tant de la substance active que du produit fini ;
– un exercice de comparabilité qui permet d'évaluer la qualité et la similarité du biosimilaire avec la référence. Ces études ne peuvent être interprétées que dans le contexte de la sécurité et de l'efficacité comparables du biosimilaire et de la référence. Dans l'approche biosimilaire, si les données concernant la qualité sont primordiales, elles doivent cependant être complétées par des données issues des études comparatives non cliniques et cliniques, plus restreintes que celles effectuées lors de développement d'un médicament complètement nouveau.

Les aspects non cliniques et cliniques

Qualité, sécurité et efficacité sont les aspects clés qui doivent être suivis durant toute la vie d'un médicament. Le développement pharmaceutique est bien défini pour un médicament chimique classique. Il comporte les données pour documenter la qualité pharmaceutique et il est complété par des données précliniques encore appelées toxicologiques pour permettre la première administration à l'homme. Le développement clinique requiert des données de preuve de concept, recherche de doses et démonstration de l'efficacité dans des études pivot effectuées dans la population ciblée par le médicament. Basé sur des données de qualité, précliniques et cliniques accumulées au cours de son développement, le médicament peut être présenté à l'enregistrement pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Comme pour les médicaments chimiques, l'approche biosimilaire d'enregistrement nécessite le développement du procédé de fabrication (pour la substance active et pour le produit fini) et la démonstration de la sécurité et de l'efficacité à travers des essais non cliniques et cliniques. Cependant, comme le médicament biologique de référence a déjà été autorisé et utilisé depuis de nombreuses années dans l'Union européenne, les données le concernant sont disponibles dans le domaine public. De ce fait, le développement d'un biosimilaire nécessite moins de données non cliniques et cliniques qu'un nouveau médicament ; certaines de ces données peuvent être considérées comme acquises avec le produit de référence et servir de don-

nées « support » dans le dossier du biosimilaire. Ainsi, si la référence est autorisée dans plusieurs indications cliniques, et son mécanisme d'action est le même dans toutes les indications autorisées, il est possible de supposer qu'il existe une « similarité thérapeutique » entre la référence et le biosimilaire et d'extrapoler l'efficacité du biosimilaire démontrée dans une indication à d'autres indications du médicament de référence.

La démarche préclinique

Les études précliniques sont comparatives et comportent généralement des études *in vitro* de liaison aux récepteurs et des essais sur cellules, ceux-ci peuvent être déjà disponibles dans les données de qualité pour l'évaluation de l'activité biologique. Ces études permettent d'établir la comparabilité en terme de mode d'action entre les produits comparés et d'identifier les facteurs de causalité si la comparabilité n'était pas établie. Elles doivent être complétées par des études *in vivo* chez des espèces animales pertinentes en tenant compte de recommandations réglementaires en vigueur.

Les études précliniques doivent évaluer, quand le modèle animal le permet :

- l'activité en relation avec l'effet pharmacodynamique pertinent pour l'application clinique ;
- la toxicité non clinique déterminée à dose unique et répétée ; il n'est pas nécessaire d'avoir des études de recherche de doses toxiques car celles-ci sont déjà connues. Les mesures de toxicocinétique incluent la détermination du taux d'anticorps avec l'étude des réactions croisées et de la capacité de neutralisation ; la durée des études doit être suffisante pour montrer toute différence pertinente en terme de toxicité et/ou de réponse immunitaire entre le biosimilaire et le produit de référence ;
- si nécessaire, des études comparatives de tolérance locale peuvent être réalisées.

Les autres essais toxicologiques de routine (pharmacologie de sécurité, essais sur la reproduction, mutagénicité, carcinogénicité) ne sont pas nécessaires. Le programme d'études précliniques est un programme limité car les données toxicologiques sont connues pour le médicament de référence et il n'est pas nécessaire de répéter toutes les études pour la connaissance du biosimilaire.

La démarche clinique

L'exercice de la comparabilité clinique se fait étape par étape ; il commence généralement par des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie chez le volontaire sain. Ces études sont suivies par des études comparatives d'efficacité et de sécurité. Dans la plupart des cas les études d'efficacité cliniques sont effectuées pour démontrer l'équivalence thérapeutique entre le biosimilaire et la référence dans une population de patients choisie comme la plus sensible aux effets du médicament étudié afin de révéler toute différence pouvant exister entre le biosimilaire et la référence. Cependant, même si l'efficacité est démontrée dans un essai d'équivalence thérapeutique, la tolérance d'un biosimilaire peut être différente de celle de la référence s'il existe des différences en termes d'attributs de qualité, non apparentes ou difficiles à mettre en évidence au plan analytique. Ces différences peuvent avoir des conséquences cliniques imprévisibles, et la tolérance clinique d'un biosimilaire doit être évaluée en permanence, avant et après son autorisation de mise sur le marché.

Pendant l'évaluation de la tolérance clinique, une attention particulière doit être portée à l'immunogénicité, car les patients peuvent développer des anticorps contre le biosimilaire comme contre toute protéine recombinante dans certains cas, ces anticorps peuvent avoir des conséquences cliniques. Le potentiel immunogénique d'un médicament biologique diffère entre les produits et dépend de plusieurs facteurs comme la nature et la structure de la substance active, les impuretés, les excipients du médicament, le procédé de fabrication, la voie d'administration, et la population cible. Ces différences peuvent compromettre le comportement *in vivo* du produit, entraînant des effets indésirables chez l'hôte, qui peuvent diminuer l'effet clinique recherché avec de réactions potentiellement fatales.

Différentes approches basées par exemple sur la réponse de l'épitope au polymorphisme HLA *(Human Leucocyte Antigen)*, les essais *in vitro*, ou la réponse immunitaire étudiée dans les modèles d'animaux pertinents, peuvent être utilisées pour évaluer le profil immunogénique d'un biosimilaire. Cependant si ces réponses sont importantes pour identifier le profil antigénique, elles ne sont pas prédictives de la réponse immunitaire au biosmilaire *in vivo*. Évaluer le profil antigénique d'un biosimilaire chez les patients est complexe en raison de la difficulté à mesurer le taux d'anticorps (indisponibilité des sérums immuns, absence de standards appropriés, interférences des protéines endogènes, limites des méthodes analytiques, etc.) De même la simple comparaison de produits appartenant à la même classe thérapeutique, si elle est intéressante au plan théorique, n'est pas suffisante et peut être la source d'erreurs d'interprétation.

De façon générale, la décision de lancer un biosimilaire sur le marché est prise si son efficacité est similaire et son profil immunogénique est au moins comparable ou amélioré par rapport au produit de référence. Cependant, cette décision est basée sur des données limitées. Le programme de comparabilité peut détecter des différences substantielles en terme de profils immunogéniques mais il est probablement incapable de détecter des différences mineures et des événements rares. Pour cela, l'expérience clinique à travers les essais cliniques, complétée par un programme de pharmacovigilance reste indispensable pour évaluer la sécurité d'une protéine recombinante chez les patients. Certains effets indésirables sont très rares et demandent un suivi tout au long de la vie du médicament ; ceci est particulièrement vrai avec les biosimilaires.

Les recommandations en onco-hématologie

Facteur de croissance hématopoïétique (rG-CSF)

Le dossier d'un médicament biosimilaire de rG-CSF *(Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor)* qui se positionne en tant que similaire à un médicament déjà autorisé dans la communauté européenne dont le brevet a expiré, doit apporter la démonstration de la comparabilité au niveau qualité, non-clinique et clinique avec le produit de référence.

Le G-CSF humain est une protéine constituée de 174 aminoacides avec un site d'O-glycosylation sur une thréonine. La protéine recombinante obtenue chez *E. coli* n'est pas glycosylée et possède une méthionine additionnelle terminale. La protéine rG-CSF possède une cystéine libre et deux ponts disulfures. Les médicaments rG-CSF obtenus par expression chez *E. coli* (*Filgrastim*®) et en CHO *[Chinese Hamster Ovary]* (*Lenograstim*®) sont utilisés en clinique dans plusieurs indications :

- réduction de la durée de neutropénie sévère après une chimiothérapie anticancéreuse ou une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse ;
- mxobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs *[Peripheral Blood Progenitor Cells]*) ;
- traitement des neutropénies sévères congénitales cycliques ou idiopathiques ;
- traitement des neutropénies persistantes chez les patients avec une infection HIV *(Human Immunodefiency Virus)*.

Les posologies varient en fonction des indications.

Les effets du G-CSF sur les cellules cibles s'exercent à travers d'un récepteur membranaire. Une seule isoforme soluble qui se fixe sur la partie extracellulaire du récepteur est connue. Les domaines de liaison extracellulaire des isoformes connues sont identiques. Par conséquent, les effets du G-CSF sont médiés par une seule classe de récepteurs.
L'enregistrement et la mise sur le marché d'un biosimilaire de G-CSF nécessitent des données comparatives de qualité, non cliniques et cliniques.

Programme non clinique pour le rG-CSF

Le programme non clinique comporte :

– des études comparatives pharmacodynamiques :
    - *in vitro* au niveau du récepteur sur des modèles cellulaires adaptées permettant de mesurer l'activité biologique,
    - et *in vivo* sur des modèles de rongeurs neutropéniques et non neutropéniques pour comparer les effets du biosimilaire avec la référence ;
– des études toxicologiques à dose unique et répétée sur une espèce pertinente pendant au moins 28 jours.

Les autres études toxicologiques de routine ne sont pas requises.

Programme clinique pour le rG-CSF

Le programme clinique comparatif entre le biosimilaire et le produit de référence comporte :

– des études de pharmacocinétique en dose unique croisée pour les différentes voies d'administration (sous-cutanée et intraveineuse) chez les volontaires sains. Les paramètres étudiés comportent l'aire sous la courbe (AUC), les C_{max} et T ½ avec une évaluation faite selon les principes généraux de bio-équivalence ;
– des études de pharmacodynamie – le nombre absolu de neutrophiles est le marqueur pharmacodynamique le plus pertinent pour l'activité du G-CSF. L'étude pharmacodynamique peut être étudiée au cours de l'étude pharmacocinétique avec un choix de dose dans la partie linéaire ascendante de la courbe dose-réponse ; des études à doses répétées peuvent être nécessaires. Le taux de $CD34^+$ est un paramètre pharmacodynamique secondaire ;

- le modèle clinique proposé pour des études cliniques d'efficacité, est la prophylaxie des neutropénies sévères après chimiothérapie cytotoxique dans un groupe de patients homogènes en termes de type de tumeur, et en terme de chimiothérapies programmées et validées pour le stade la tumeur. Le modèle nécessite une chimiothérapie connue pour induire une neutropénie sévère. Une étude à deux bras comparant le biosimilaire et la référence est recommandée avec mesure de la fréquence et de la durée de neutropénie comme critère principal d'efficacité. La firme doit justifier la différence cliniquement acceptable de la durée de neutropénie sévère (ANC $< 0,5 \times 10^9$/l) entre le biosmilaire et la référence. Cette évaluation, sera faite pendant le premier cycle de chimiothérapie ;
- les effets du G-CFS sont médiés par une seule classe de récepteurs et les résultats de comparabilité clinique obtenus sur le modèle proposé peuvent être étendus aux autres indications du produit de référence ;
- la sécurité clinique doit être évaluée à partir d'une cohorte de patients ayant reçu des doses répétées du biosimilaire, de préférence lors de la phase comparative de l'essai clinique. L'exposition totale des patients doit correspondre à l'exposition normale du traitement conventionnel avec le nombre correspondant de cycles de chimiothérapie. La durée de l'étude ne doit pas être inférieure à six mois et doit incorporer les données d'immunogénicité. Le nombre de patients doit être suffisant pour évaluer les effets secondaires incluant les douleurs osseuses et les paramètres biologiques.

Un programme de pharmacovigilance renforcé doit être mis en place avec un plan de gestion des risques. Les deux doivent prendre en compte que les événements immunogéniques sont rares mais sérieux notamment chez les patients en administration chronique.

Érythropoïétine (EPO)

L'érythropoïétine humaine est une glycoprotéine de 165 aminoacides produite dans le rein, stimulant la production des cellules rouges du sang. Le médicament est obtenu par la technologie de l'ADN recombinant chez des cellules de mammifères capables d'exprimer une protéine glycosylée.

La protéine recombinante a la même séquence que la protéine naturelle mais diffère par le nombre et les types d'isoformes. La glycosylation de la protéine influence la pharmacocinétique du médicament et peut aussi avoir un effet sur l'efficacité et la sécurité incluant l'immunogénicité de la protéine.

Les médicaments à base d'érythropoïétine sont indiqués dans différentes conditions comme l'anémie chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC), chez les patients traités par une chimiothérapie anticancéreuse induisant une anémie et aussi dans certains programmes de transfusions autologues différées pour augmenter les dons de sang autologues. Le mécanisme d'action de la substance active est le même dans toutes les indications actuellement approuvées mais les posologies pour obtenir la réponse désirée sont très variables et généralement plus fortes dans les indications oncologiques. Le médicament est administré par voie IV ou SC.

Généralement bien tolérée, l'EPO accepte une fenêtre thérapeutique de concentration relativement large, les valeurs de la teneur en hémoglobine permettent de contrôler la stimulation de la moelle osseuse et par voie de conséquence les posologies et la périodicité du traitement. L'accroissement de la teneur en hémoglobine varie considérablement entre patients et dépend de nombreux facteurs comme la dose et le rythme d'administration mais aussi le stock en fer de l'organisme, la teneur basale en hémoglobine et en érythropoïétine endogène, et les traitements concomitants ou des états sous-jacents du patient comme l'inflammation.

La réponse pharmacodynamique doit être contrôlée pour éviter des effets secondaires graves comme l'hypertension et les complications thrombotiques. Il a été observé des cas d'érythroblastopénie résultant de la production d'anticorps neutralisants anti-érythropoïétine, principalement chez les patients en IRC traités par voie sous-cutanée. Du fait qu'usuellement la production de ces anticorps est un événement très rare, après plusieurs mois ou années de traitement, les études cliniques de préautorisation de la mise sur le marché ne permettent pas d'identifier ces événements. D'autres considérations doivent être prises en compte pour l'enregistrement des copies d'érythropoïétine, ce sont les possibles effets angiogéniques et promoteurs de tumeurs. De ce fait la sélection de la population d'étude revêt un caractère très important.

Les dossiers d'enregistrement d'une nouvelle érythropoïétine biosimilaire impliquent la démonstration de la comparabilité au produit de référence en termes de qualité, sécurité et efficacité.

Programme non clinique pour l'EPO

Les études non cliniques comportent :

- des études comparatives pharmacodynamiques :
  - *in vitro* pour évaluer toute absence d'altération de la réponse sur les récepteurs par des essais de liaisons aux récepteurs ou

par des essais de prolifération cellulaires. Certains essais sont issus des études comparatives de qualité ;
  - *in vivo* pour évaluer l'effet érythrogénique sur des modèles animaux pertinents. Les informations sur l'activité érythrogénique peuvent être obtenues à partir des études de toxicité à dose répétée ou spécifiquement avec une méthodologie comme celle décrite sur la souris dans la monographie de la Pharmacopée européenne *(Normocythaemic Mouse Assay)* ;
- des études toxicologiques à dose unique répétée sur une espèce pertinente comme le rat. Les études doivent durer au moins quatre semaines et permettre une évaluation de la toxicocinétique ;
- des études de tolérance locale notamment à dose répétée pour la voie sous-cutanée.

Les autres études de toxicologie de routine ne sont pas demandées.

Programme clinique pour l'EPO

Le programme clinique est comparatif entre la copie et la référence et comporte :
- des études de pharmacocinétiques en dose unique croisée pour les différentes voies d'administration (IV et SC) chez des volontaires sains. Le choix de la dose doit être fait dans la partie sensible de la courbe dose-réponse. Les paramètres étudiés comportent l'aire sous la courbe AUC, les Cmax et T ½. Les marges de bio-équivalence doivent être définies a priori et justifiées ;
- les paramètres pharmacodynamiques doivent être étudiés de préférence au cours des études de pharmacocinétique. Dans les études en dose unique, le paramètre le plus pertinent est le nombre de réticulocytes car c'est un marqueur pharmacodynamique de l'activité de l'érythropoïétine. Cependant ce marqueur n'est pas un marqueur de substitution de l'efficacité car non corrélé directement aux taux d'hémoglobine ;
- la biosimilarité clinique doit être démontrée par des études cliniques comparatives suffisamment puissantes, randomisées et en groupes parallèles entre le biosimilaire et la référence. Comme la pharmacocinétique et les doses efficaces diffèrent entre les voies IV et SC (sous-cutanée), les études doivent être réalisées pour chacune des deux voies d'administration. Les études peuvent être réalisées soit séparément pour chacune des voies soit pour une voie avec des données « ponts » adéquates pour l'autre voie. Il est préférable de réaliser des études en double aveugle pour éviter tout biais ;

- la sensibilité à l'érythropoïétine est meilleure chez les patients déficitaires en érythropoïétine endogène que chez les patients non déficitaires. Les patients en insuffisance rénale chronique sans complication majeure seront préférés comme population modèle pour les essais cliniques du biosimilaire. Les autres raisons d'anémie seront exclues des études de comparabilité. Les populations de patients en prédialyse et en dialyse ne doivent pas être mélangées car les doses nécessaires pour maintenir le taux d'hémoglobine ne sont pas les mêmes ;
- il est possible de démontrer la similarité de l'efficacité par différentes options et recommandations :
  - réalisation de deux essais cliniques séparés : les essais peuvent combiner une phase de correction de l'anémie par voie sous-cutanée (par exemple dans une population en prédialyse) et une phase de maintenance par voie IV (par exemple dans une population en hémodialyse). Durant la phase de correction la réponse dynamique et la dose peuvent être déterminées en suivant particulièrement le profil de sécurité des patients sous biosimilaire. Cette phase peut inclure des patients naïfs de tout traitement ou des patients déjà sous traitement après une fenêtre de trois mois sans traitement. Dans la phase de maintenance les patients doivent avoir une titration optimale en produit de référence sur une période d'au moins 3 mois. Après cette période ils sont randomisés entre le biosimilaire et le produit de référence tout en maintenant le dosage de prérandomisation en érythropoïétine, la périodicité et la voie d'administration. Pour la phase de correction le taux de répondeurs ou le changement du taux d'hémoglobine peut être choisi comme objectif primaire de l'activité clinique. De toute façon le dosage de l'érythropoïétine reste un objectif secondaire de l'essai. Une période d'évaluation de quatre semaines est nécessaire sur une durée d'étude de cinq à six mois tant pour la phase de correction que pour la phase de maintenance. Les études doivent être construites selon une méthodologie permettant d'évaluer l'équivalence entre les deux produits ;
  - une autre approche est la réalisation d'une étude d'efficacité comparative pour une voie d'administration et de fournir, pour l'autre voie d'administration, des données issues d'études « ponts » comparatives de PK/PD en dose unique et en dose multiple, réalisées dans une population sensible à l'érythropoïétine (par exemple volontaires sains). L'étude PK/PD en dose multiple doit avoir une durée d'au moins quatre semaines à dose fixe d'EPO avec un objectif primaire fixé sur l'évolution du taux d'hémoglobine ;

dans tous les cas des données comparatives sur l'immunogénicité sont requises pour la voie SC. Dans les études par voie SC une durée totale de traitement de douze mois est requise en comparatif.

– les données de sécurité cliniques sont généralement suffisantes pour fournir une base de données suffisante de préautorisation à la mise sur le marché. Le suivi des effets secondaires comporte notamment l'hypertension et son éventuelle aggravation et les événements thromboemboliques. La firme doit soumettre des données d'immunogénicité sur une période de douze mois pour l'enregistrement du biosimilaire. Un essai validé, sensible de détection des anticorps précoces et tardifs doit être mis en œuvre durant les phases de correction et de maintenance. La recherche de la présence d'anticorps neutralisants ou d'épisode d'érythroblastopénie durant les phases de pré-autorisation est d'importance majeure ; elle doit être complétée par un suivi post-AMM adapté. Les données permettant de montrer la similarité clinique sont issues de l'essai comparatif sur la population considérée comme la plus pertinente (IRC) à la fois par voie IV et par voie SC (sur un nombre suffisant de patients car il est communément admis que la voie SC est plus immunogénique que la voie IV) ;
– le programme classique de pharmacovigilance est complété par un plan de gestion de risques prenant en compte plus particulièrement les effets secondaires rares et graves comme l'érythroblastopénie d'origine immune et l'effet potentiel de promoteur de tumeur des EPO ;
– comme le mécanisme d'action des EPO est identique pour toutes les indications enregistrées pour le produit de référence, et qu'il existe un récepteur connu à l'EPO, la démonstration de l'efficacité et de la sécurité dans la population des IRC rend possible l'extrapolation aux autres indications du médicament de référence pour la même voie d'administration.

Conclusion

L'approche biosimilaire basée sur un exercice de comparabilité avec des données précliniques et cliniques complémentaires des données de qualité permet aux firmes pharmaceutiques de soumettre un dossier abrégé (par rapport au dossier complet standard requis pour un nouveau médicament de biotechnologie) afin d'obtenir l'AMM d'un produit biologique similaire au produit biologique de référence, appelé « biosimilaire ». Il est nécessaire d'établir un certain niveau de similarité tant pour l'aspect qualité que pour la sécurité et l'efficacité

pour que le biosimilaire puisse se voir autorisé une ou toutes les indications du médicament de référence. Les biosimilaires sont surtout des médicaments biologiques caractérisés par leur propre profil de qualité. Les conséquences à long terme des différences éventuelles entre le biosimilaire et la référence ne sont pas bien connues car les essais cliniques, réalisés sur une période courte, sont conçus pour démontrer l'équivalence d'efficacité et des effets pharmacodynamiques. Le profil de sécurité à long terme ne sera connu qu'après plusieurs années d'utilisation de ces produits. De ce fait, la substitution d'un médicament biologique par un médicament biosimilaire ne peut pas être instaurée (comme pour les produits génériques standards) avant d'avoir des données de long terme sur l'efficacité et la sécurité du produit dans toutes les populations à traiter. Actuellement, en France, la substitution d'un médicament biologique par le pharmacien n'est pas possible. Seule une prescription médicale dans les conditions contrôlées peut permettre la substitution d'un médicament biologique de référence avec le biosimilaire.

Pour en savoir plus

- Directive 2004/27/EC du Parlement européen et du conseil modifiant la directive 2001/83/EC instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (31 mars 2004)
- EMEA/CHMP/437/04 Guideline on Similar Biological Medicinal Products (October 2005)
- EMEA/CHMP/BWP/49348/05 Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (CHMP adopted 22 February 2006)
- EMEA/CPMP/ICH/5721/03 ICH Topic Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products (CHMP adopted December 2004)
- EMEA/CPMP/ICH/302/95 ICH Topic S6 Step 4 Note for Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Products (CHMP adopted September 97)
- EMEA/CHMP/42832/05 Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical And Clinical Issues
- EMEA/CHMP/BMWP/31329/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor (CHMP adopted 22 February 2006)
- EMEA/CHMP/BMWP/94526/05 Annex Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Erythropoietins (CHMP adopted 22 mars 2006)

Immunogénicité

J.-L. Prugnaud

Introduction

L'immunogénicité peut être définie comme étant le pouvoir d'un antigène à induire une réponse immunitaire chez un individu donné et dans des conditions appropriées. Un antigène peut être antigénique sans pour autant être immunogène si, au moins, dans certaines conditions et chez certains sujets, il est capable d'induire une réponse en se liant de façon spécifique aux immunorécepteurs. Pour autant l'injection de l'antigène ne provoquera pas dans les conditions et chez l'individu considéré de réponse immunitaire. Il existe donc une notion quantitative et circonstancielle dans la définition de l'immunogénicité. Ceci est retrouvé avec les faits que certains antigènes sont très immunogènes et que d'autres le sont peu [1].

Toutes les protéines ont un potentiel immunogène. Les protéines thérapeutiques sont donc toujours susceptibles de provoquer une réponse immunitaire lorsqu'elles sont injectées dans l'organisme. Cette réponse immunitaire peut engendrer des conséquences plus ou moins graves, de la simple réaction de tolérance aux anticorps à l'inefficacité thérapeutique quand les anticorps sont neutralisants.

Les anticorps produits contre certaines protéines thérapeutiques comme l'érythropoïétine (EPO) [2], les facteurs de croissance hématopoïétiques (GM-CSF) [3] et les facteurs de croissance thrombopoïétique/mégacaryocyte (TPO/MGDF) [4] peuvent avoir des conséquences importantes au point de bloquer non seulement l'activité de la protéine exogène mais aussi de la protéine endogène avec les complications graves inhérentes à ces actions.

La production d'anticorps contre des protéines obtenues par biotechnologie comme l'insuline, le facteur VIII ou IX ou les interférons, n'a

J.-L. Prugnaud et al., *Les biosimilaires*
© Springer-verlag France, Paris 2011

pas les mêmes conséquences aussi graves et les cliniciens continuent les traitements en présence des anticorps avec une adaptation des posologies de la protéine thérapeutique [5-7].

Les conséquences des anticorps produits contre les anticorps monoclonaux ont été observées depuis le début de leur utilisation, particulièrement quand ces protéines étaient dérivées de protéines animales ou bactériennes. Les réactions observées pouvaient être d'ordre général comme des réactions systémiques lors de l'injection des produits, des réactions locales ou des réactions d'hypersensibilité aiguës (généralement non dues à la présence des anticorps). Les réactions immunitaires de type anaphylaxie ou les réactions allergiques ont été observées relativement couramment et sont maintenant plus rares du fait de la plus grande purification des protéines obtenues par la technologie de l'ADN recombinant et de l'humanisation des squelettes protéiques des anticorps monoclonaux [8, 10, 11]. La production d'anticorps neutralisants peut correspondre à plusieurs types de mécanismes comme la liaison directe à un site d'activité biologique ou la liaison à un site non en relation directe mais gênant l'activité par un changement de conformation structurale. Les anticorps non neutralisants se lient aux sites de la protéine thérapeutique sans pour autant affecter le site de l'activité biologique. S'ils ne neutralisent pas directement la cible biologique, ils peuvent changer la biodisponibilité du médicament par augmentation de la clairance du complexe de liaison formé avec un résultat identique à celui d'une neutralisation de l'activité biologique [8].

Quelle que soit la nature des anticorps produits, les réponses immunitaires engendrées par les protéines thérapeutiques constituent un important problème de sécurité et d'efficacité pour les autorités en charge de l'évaluation et de la mise sur le marché des médicaments biologiques. Des recommandations [9] concernant l'évaluation du profil immunogénique du biosimilaire comparativement au profil de la référence sont publiées. Ces recommandations sont basées sur une approche multifactorielle prenant en compte les mécanismes mis en jeu, les différents facteurs pouvant intervenir dans la réponse immunitaire, le niveau d'expression des anticorps et la rareté éventuelle de la réponse observée. Obligatoirement, les firmes doivent évaluer le risque immunogénique du biosimilaire, « au cas par cas », pour en assurer sa sécurité d'emploi. Il n'est pas recommandé de méthodes spécifiques compte tenu de la variabilité et de la multiplicité des facteurs en jeu, mais il doit être identifiées les mesures à prendre avant le commencement des essais cliniques, les évaluations qui seront faites au cours des essais cliniques pivots et les évaluations qui seront menées après la mise sur le marché, notamment dans le cadre d'un plan de gestion des risques.

Afin de mesurer les conséquences du risque lié à l'immunogénicité dans l'utilisation thérapeutique des biosimilaires, il convient

d'examiner les mécanismes immunitaires mis en jeu et les facteurs influençant l'immunogénicité.

Mécanismes immunitaires

Il est actuellement admis que la formation des anticorps dirigés contre les protéines thérapeutiques peut se faire par deux voies : une réponse immune classique comparable à celle dirigée contre les protéines étrangères, et une réponse de rupture de la tolérance vis-à-vis des protéines du « soi » [10].

Réponse immunitaire classique

Généralement, la réponse immunitaire classique intervient après l'administration d'une protéine étrangère dans l'organisme. Les anticorps sont produits par la séquence classique suivante :

– les cellules présentatrices d'antigènes captent la protéine étrangère, clivent les liaisons peptidiques dégradant les protéines en peptides qui s'associent, ensuite, aux molécules de classe II du système majeur d'histocompatibilité ou système HLA chez l'homme. Les lymphocytes T CD4+ reconnaissent les peptides présentés par les molécules HLA de classe II, et activent les lymphocytes B qui produisent les anticorps spécifiques de ces peptides issus de la protéine étrangère. Il existe un phénomène de « mémoire immunologique » qui se traduit par une « mémoire effectrice » et par une « mémoire centrale ». La mémoire effectrice permet la destruction rapide de la protéine étrangère lors d'une nouvelle introduction dans l'organisme, tandis que la mémoire centrale est la capacité de produire des anticorps et des cellules T effectrices plus rapidement et pour une dose d'antigène plus faible que lors de la réponse primaire ;
– la réponse immunitaire classique s'observe lorsque des protéines étrangères, d'origine animale, microbienne ou végétale sont administrées à l'homme. La formation des anticorps est généralement rapide, de quelques jours à une ou plusieurs semaines, souvent après une seule injection. Les anticorps sont le plus souvent de type neutralisant. Ils peuvent persister pendant une longue période.

Une réponse immunitaire de type classique peut s'observer avec des protéines humaines obtenues par la technique de l'ADN recombinant chez les patients présentant un déficit immunitaire inné. La

production d'anticorps neutralisants a en effet été observée avec le facteur de coagulation recombinant VIII et avec l'hormone de croissance recombinante chez de tels patients.

Réponse immunitaire de rupture de tolérance

De nombreuses protéines humaines recombinantes sont homologues des structures protéiques endogènes aussi appelées « protéines du soi ». Après injection, ces protéines recombinantes n'induisent pas de réponse immunitaire, l'organisme étant « tolérant » à ces molécules considérées comme des « protéines du soi ». Cependant, la formation d'anticorps dirigés contre ces protéines recombinantes peut s'observer suite à la rupture de la tolérance du système immunitaire. La formation des anticorps par ce processus est lente, n'apparaissant souvent qu'après des mois de traitements chroniques des patients. Généralement, ces anticorps disparaissent à l'arrêt du traitement. Le mécanisme exact de la rupture de la tolérance immunitaire n'est pas connu. De façon physiologique, il existe des lymphocytes B reconnaissants les « protéines du soi ». Ces lymphocytes B sont appelés lymphocytes B « autoréactifs ». Lorsqu'un lymphocyte B autoréactif interagit avec un épitope présent sous une forme répétitive, il se produit un *cross-linking* des récepteurs B ayant pour conséquence une activation du lymphocyte B autoréactif, et la synthèse d'anticorps. Ce mécanisme pourrait s'apparenter à la reconnaissance par le système lymphocytaire des lymphocytes B de motifs types microbiens, indépendamment de la discrimination « soi »/« non-soi » exercée par ces cellules. Une illustration de ce mécanisme de rupture de la tolérance immunitaire serait la réponse du système immunitaire dirigée contre des structures protéiques répétitives comme les agrégats. Certains agrégats présentent une structure analogue aux structures répétitives. Cette structure induirait une activation initiale des lymphocytes B, avec production d'anticorps de type IgM. La survenue de la transformation IgM/IgG expliquant la synthèse d'IgG spécifique des agrégats se fait selon un mécanisme inconnu à ce jour. Certaines études suggèrent que les agrégats soient internalisés après réaction avec les récepteurs des lymphocytes B. Après internalisation, les lymphocytes B synthétiseraient des cytokines capables d'activer d'autres lymphocytes B. À l'inverse, des auteurs suggèrent l'existence d'un mécanisme différent impliquant des lymphocytes T auxiliaires dits lymphocytes *T helpers*. Cependant, aucune donnée publiée n'a été en mesure de décrire la présence de lymphocytes T spécifiques chez les patients ayant des anticorps dirigés contre les protéines thérapeutiques. Enfin, l'absence d'association avec des haplotypes HLA

et l'absence de mémoire immunologique suggèrent un mécanisme indépendant des lymphocytes T.

Facteurs influençant l'immunogénicité

L'immunogénicité des protéines thérapeutiques est sous l'influence de différents facteurs. Certains concernent la structure même de la protéine, son mode d'obtention dont le degré de purification, la formulation sous forme de médicament de la protéine thérapeutique, le type de traitement et les caractéristiques des patients, d'autres facteurs non éventuellement connus [10-12].

Facteurs structuraux

Les protéines sont des molécules complexes présentant une structure primaire, secondaire et tertiaire.

Structure primaire

Des changements dans la structure primaire peuvent être la cause de réaction immunogène. Plusieurs cas sont bien connus et publiés dans la littérature :

- le changement d'un aminoacide de l'insuline est suffisant pour entraîner une forte réponse immunogène, alors que l'inversion de deux aminoacides entraîne seulement un changement de pharmacocinétique ;
- le degré d'homologie d'une protéine recombinante avec la protéine naturelle peut expliquer une réaction immunogène mais le cas bien connu de l'interféron α humain recombinant qui présente 10-23 aminoacides différents de l'interféron α humain (homologie d'environ 89 %) n'entraîne pas d'exacerbation de l'immunogénicité. Les protéines étrangères comme la streptokinase, la calcitonine de saumon etc. sont connues pour induire des réactions immunogènes classiques chez les patients ;
- des réactions d'oxydation ou déamidation des aminoacides sont connues pour entraîner une réponse immunogène par la formation de nouveaux épitopes. C'est l'exemple de l'interféron α humain recombinant dont une méthionine, oxydée suite à une modification du procédé de purification, a entraîné la formation d'anticorps non neutralisants et qui, par retour au procédé initial, a cessé d'être immunogène ;

– la modification des caractéristiques de stabilité d'une protéine avec la formation d'agrégats peut avoir des conséquences importantes en termes d'immunogénicité par rupture de la tolérance du système immunitaire.

Glycosylation

La glycosylation est aussi un autre facteur important d'immunogénicité des protéines thérapeutiques. La glycosylation est une modification post-traductionnelle, cellule et espèce dépendantes. Il est bien montré que des protéines à structure humaine, produites dans des cellules eucaryotes autres qu'humaines, donnent des réponses immunogènes chez l'homme. De même, le niveau de glycosylation joue un rôle important. Un interféron β produit chez *E. Coli* est plus immunogène que celui produit par des cellules de mammifères car la glycosylation de ce dernier, favorisant sa solubilité, diminue la formation d'agrégats immunogènes. La glycosylation d'une protéine peut diminuer l'immunogénicité en masquant des sites antigéniques.

PEGylation

Certaines protéines humaines recombinantes sont « pégylées » afin de modifier leur pharmacocinétique. La pégylation consiste à brancher des chaînes polyéthylène glycol (PEG) au squelette de la protéine. Il en résulte une décroissance de la clairance totale de la protéine, une protection contre les enzymes protéolytiques et parfois un masquage de sites immunogéniques. Les nouvelles protéines ainsi obtenues diffèrent par leur structure conjuguée, leur taille moléculaire et leur conformation spatiale (chaînes linéaires, branchées ou multi-branchées). Bien souvent, la pégylation diminue l'immunogénicité de la protéine, probablement par des mécanismes multiples relevant du blocage de sites antigéniques, d'amélioration de la solubilité et de la fréquence moindre d'administration de la protéine thérapeutique. Généralement une PEG protéine branchée est plus efficace qu'une PEG protéine linéaire par l'amélioration de ses propriétés immunologiques. Cependant des exemples ont été publiés dans la littérature des PEG protéines plus immunogènes que les non-PEG (le PEG -rhMGDF et le rh-TNF couplé au dimère PEG).

Structure secondaire et tertiaire

L'importance de la conformation spatiale des protéines est bien connue tant pour leur activité biologique que pour leur stabilité. Des modifications partielles de conformation spatiale peuvent se pro-

duirent après cisaillement par agitation ou par des modifications de températures (par exemple : élévation ou cycles congélation/décongélation). Les phénomènes d'agrégation peuvent exposer de nouveaux épitopes à la surface de la protéine pour lesquels le système immunitaire est intolérant. Ceci conduit à une réponse immunitaire classique.
Dans d'autres circonstances, l'agrégation de la protéine peut conduire à la présentation d'un antigène multimérique, lequel est connu pour entraîner une rupture de la tolérance immunitaire des lymphocytes B. C'est pourquoi dans l'analyse d'une protéine thérapeutique il est très important de rechercher la présence des agrégats et de limiter à des valeurs basses leur présence dans le médicament formulé.

Impuretés et autres contaminants de production

Les protéines thérapeutiques obtenues par la technologie de l'ADN recombinant sont produites dans différents systèmes cellulaires qui sont à l'origine d'impuretés protéiques propres à la source de production. Ces protéines sont appelées protéines de la cellule hôte (HCP). Ces protéines sont considérées comme des protéines du « non-soi » par le système immunitaire et peuvent entraîner la formation d'anticorps selon le mécanisme immunitaire classique. Si par nature les anticorps anti-HCP ne neutralisent pas l'activité biologique de la protéine thérapeutique d'intérêt, ils peuvent en revanche avoir des conséquences en termes d'effets généraux incluant les réactions cutanées, les allergies, une anaphylaxie ou une maladie sérique.
D'autres contaminants, comme des impuretés, provenant des résines des colonnes chromatographiques ou des enzymes utilisées pour affiner la purification des protéines thérapeutiques, peuvent se retrouver à l'état de traces au niveau du produit fini. Certaines impuretés peuvent être lâchées par les composants du bouchage des contenants. Ces impuretés peuvent jouer le rôle d'amplificateurs de la réponse immunitaire mêmes s'ils ne sont pas capables eux-mêmes d'initier une réponse immunitaire.
La production de protéines thérapeutiques est un processus complexe qui nécessite au cours des années des changements parfois majeurs pour maintenir le système de production à son même niveau d'efficacité. Il est important de vérifier que les mêmes niveaux de qualité et de sécurité sont conservés. Plusieurs exemples existent sur la modification de l'immunogénicité d'une protéine recombinante au cours du temps mettant en cause le niveau d'endotoxines provenant des cellules bactériennes de production. Des motifs G-C d'ADN bactériens et des protéines dénaturées sont capables d'activer des récepteurs

Toll-like[1] et d'agir comme des adjuvants. L'activité de ces impuretés est cependant limitée aux protéines non humaines qui ont une activité pseudo-vaccinale. Les adjuvants sont incapables de stimuler la réponse immunitaire basée sur une réponse des lymphocytes T indépendamment de la rupture de la tolérance des lymphocytes B.

Procédé de fabrication et formulation du médicament

La formulation du produit fini et ses conditions de conservation sont importantes pour maintenir l'activité biologique et la stabilité de la protéine thérapeutique.
Deux cas particulièrement intéressants peuvent illustrer l'importance de la formulation et des conditions de conservation. Le premier est celui de l'érythropoïétine (EPO). Les cas d'érythroblastopénie après traitement par EPO sont connus, mais rares. On doit à Nicole Casedevall [2] d'avoir montré l'incidence de la formation d'anticorps anti-EPO tant exogène qu'endogène à la suite d'administration d'EPO recombinante humaine (rHuEPO). Ces cas sont survenus après un changement de formulation du produit fini avec le remplacement de l'albumine humaine comme stabilisant par du polysorbate 80. Les différentes hypothèses pour expliquer la rupture de la tolérance du système immunitaire à l'administration de rHuEPO permettent, entre autres, de retenir l'extraction d'impuretés du joint des pistons des seringues comme jouant probablement un rôle de « booster » en présence d'EPO [13]. Lors de l'analyse des lots mis en cause il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du taux d'agrégats ou de celui d'EPO tronquée ou dégradée. Dans ce cas, les facteurs ayant favorisé la rupture de la tolérance du système immunitaire sont certainement multiples. En particulier, la voie sous-cutanée d'administration pourrait être incriminée car elle est connue pour favoriser un effet pseudo-vaccinal.

Le deuxième cas met en cause les conditions de conservation d'une formulation lyophilisée d'interféron α-2a (rHuINF α-2a) stabilisée par l'albumine humaine. À température ambiante, une oxydation partielle du rHuINF α-2a a favorisé la formation d'agrégats avec l'interféron intact et l'albumine, ces agrégats entraînant l'immunogénicité de la préparation thérapeutique [14].

1 Les « Toll-like receptors (TLRs) » sont une classe de protéines jouant un rôle clé dans la réponse innée immunitaire. Ce sont des protéines transmembranaires comportant un domaine extracellulaire récepteur du signal de danger, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire permettant la transduction du signal d'activation.

Ces cas illustrent l'importance que revêtent les études de formulation du produit fini et l'évaluation qui doit être faite des conséquences de tout changement de la formulation initiale ou de ses conditions de conservation. Il est aussi particulièrement important d'analyser avec rigueur les niveaux d'impuretés qui proviennent du système de production de la protéine thérapeutique.

Facteurs patients et traitements dépendants

Les caractéristiques des patients, comme le statut génétique et le type de maladie, sont connus pour influencer la réponse et le type de réactions immunitaires. Il est bien connu que les patients atteints d'hémophilie sévère avec moins d'un pour cent de facteur VIII développent au cours du temps des inhibiteurs à l'administration de facteurs anti-hémophiliques d'origine plasmatique ou issus de la technologie de l'ADN recombinant. L'explication la plus plausible est l'absence de reconnaissance des facteurs de coagulation par le système immunitaire comme protéines humaines du « soi » [5].
Dans le cas précédent de l'EPO avec son changement de formulation, seuls les patients ayant une insuffisance rénale chronique ont présenté une rupture du système immunitaire. Les patients cancéreux traités pour leur anémie par rHuEPO n'ont pas présenté cet effet secondaire. Ceci illustre les conditions qui favorisent une rupture de la tolérance immunitaire :

– traitement chronique à doses répétitives pendant plusieurs mois voire plusieurs années ;
– absence de traitement immunosuppresseur concomitant ;
– voie d'administration (la voie sous-cutanée est plus immunogénique que la voie intra-musculaire, elle-même plus immunogénique que la voie intra-veineuse).

Cas des anticorps monoclonaux

Les premiers anticorps monoclonaux obtenus dès 1975 avaient une origine murine, produits soit en liquide d'ascite, soit par la technique des hybridomes. L'OKT3 utilisé dans le cancer du rein d'origine murine totale a montré son immunogénicité après la première administration par la voie classique du système immunitaire en tant que protéine du « non-soi ». Les anticorps anti-anticorps monoclonaux étaient neutralisants et bloquaient toute utilisation ultérieure répétitive.

Les évolutions technologiques notamment l'application de la technologie de l'ADN recombinant à la production des anticorps monoclonaux ont permis de conserver les parties variables actives non humaines et de les greffer sur les parties constantes humanisées de l'immunoglobuline. Ainsi ont été obtenus des anticorps monoclonaux dits chimériques, puis humanisés, et enfin totalement humains. Actuellement, les anticorps complètement humanisés sont obtenus par des technologies en développement comme celle du phage display c'est-à-dire la présentation de peptides à la surface de phages filamenteux ou chez des animaux transgéniques.

Les anticorps monoclonaux humanisés sont moins ou très peu immunogènes même s'il persiste à un niveau très bas une possible induction d'anticorps. Les traitements par anticorps monoclonaux demandent généralement l'injection de doses importantes et répétitives de l'ordre de plusieurs centaines de milligrammes. Ces doses doivent être examinées avec le niveau d'impureté exigé, notamment en ce qui concerne les agrégats. Même si la purification permet d'avoir des taux de moins de 0,5 % d'agrégats contaminants, les quantités injectées restent sans commune mesure avec les autres protéines thérapeutiques recombinantes pour lesquelles la quantité de matière protéique injectée est de l'ordre du microgramme ou de la centaine de nanogrammes. Une réelle attention doit être apportée à ce contexte. Il est difficile, à partir des résultats des études publiées ou réalisées au cours des essais thérapeutiques, de suivre exactement le taux d'anticorps formés. En effet, le niveau d'anticorps monoclonaux circulants et persistants peut masquer la formation d'anticorps induits. Les traitements concomitants des patients par des médicaments anticancéreux agissant sur le système immunitaire ou les traitements par immunosuppresseurs peuvent diminuer chez ces patients la néo-formation d'anticorps. Il reste néanmoins à apporter une grande attention à l'immunogénicité potentielle des anticorps monoclonaux, car ils ont des propriétés qui contribuent à celle-ci [15]. Ils peuvent activer par eux-mêmes les lymphocytes T et peuvent par leur fonction Fc stimuler la réponse immunitaire par l'activation des macrophages et la voie du complément. En effet, il a été montré que la perte des chaînes glycosylées N-liées de la partie Fc de l'immunoglobuline, en réduisant l'activité de la fonction Fc, peut conduire à une diminution de l'immunogénicité.

La prochaine autorisation des biosimilaires d'anticorps monoclonaux demandera que leur immunogénicité soit particulièrement suivie. Ceci impliquera que la démonstration de la similarité au plan de la qualité soit particulièrement étudiée au cours des études de comparabilité au niveau de la substance active et du produit fini. Ces études devront être complétées par des études comparatives de sécurité certainement plus complètes.

Conclusion

De nombreux facteurs influencent l'immunogénicité des protéines thérapeutiques. Actuellement il n'est pas possible de prédire complètement l'immunogénicité des protéines thérapeutiques avant la mise en œuvre des essais cliniques. L'immunogénicité est un événement qui peut arriver d'une façon générale avec les protéines thérapeutiques. Les conséquences cliniques peuvent être variables. La présence d'agrégats ou la formation d'agrégats dans la formulation d'une protéine thérapeutique est un des facteurs majeurs connu pour accroître l'immunogénicité. Il a été montré que les changements dans le procédé de fabrication, dans la formulation du produit fini, contribuent à modifier l'immunogénicité de la préparation. Si les conséquences des changements sont difficiles à prédire, des tests *in vitro* et des tests sur souris transgéniques immunocompétentes sont en développement et pourraient permettre une évaluation avant essais cliniques. Ces tests ne donnent pas d'information totalement prédictive du niveau d'immunogénicité de la protéine thérapeutique mais peuvent permettre de comparer une formulation à une autre, une copie à sa référence.

Il convient d'étudier particulièrement la formulation et les sources de production des médicaments biosimilaires. Si réglementairement la formulation doit être identique au produit de référence, les cellules de production et les techniques de purification seront toujours différentes. De ce fait, les impuretés contaminantes issues du système de production seront toujours différentes. Il convient donc que soit particulièrement bien étudiée l'immunogénicité du biosimilaire en situation thérapeutique. La majorité des protéines thérapeutiques induisent des anticorps chez un petit nombre de patients. La surveillance post-AMM est particulièrement importante. Ainsi les autorités d'enregistrement européennes demandent la mise en place de plans de gestion de risque après l'autorisation de mise sur le marché par les firmes pharmaceutiques.

Les publications sur les cas d'immunogénicité ont montré toute l'importance à assurer une traçabilité des lots produits et administrés aux patients afin de pouvoir repérer plus facilement le produit incriminé et, éventuellement, les lots à partir desquels les événements ont pu se produire. La traçabilité ne s'adresse pas uniquement aux biosimilaires mais à toutes les protéines thérapeutiques que le patient peut recevoir dans le cas où une interchangeabilité pourra être effectuée.

Références

1. Dubois M. (2008) « L'immunogénicité des protéines thérapeutiques » dans *Développement de techniques analytiques pour l'évaluation des protéines thérapeutiques et des biomarqueurs par spectrométrie de masse,* Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie Paris VI. p. 106

2. Casadevall N *et al.* (2002) Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 346 (7): 469-75
3. Gribben JG *et al.* (1990) Development of antibodies to unprotected glycosylation sites on recombinant human GMCSF. Lancet 335 (8687): 434-37
4. Li J *et al.* (2001) Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. Blood 98 (12): 3241-48
5. Jacquemin MG, Saint-Remy JM (1998) Factor VIII immunogenicity. Haemophilia 4 (4): 552-57
6. Chance RE, Root MA, Galloway JA (1976) The immunogenicity of insulin preparations. Acta Endocrinol. Suppl (Copenh) 205: 185-98
7. Fakharzadeh SS, Kazazian Jr HH (2000) Correlation between factor VIII genotype and inhibitor development in hemophilia A. Semin Thromb Hemost 26: 167-71
8. Shankar Gopi *et al.* (2007) A risk-based bioanalytical strategy for the assessment of antibody immune responses against biological drugs. Nat Biotechnology 25 (5): 555-61
9. EMEA/CHMP/BMWP/14327/ (2006) Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins
10. Schellekens H, Jiskoot W (2007) « Immunogenicity of therapeutic proteins » In *Pharmaceutical Biotechnology: fundamentals and applications*, 3rd edition. p. 125
11. Crommelin Daan JA (2007) « Immunogenicity of Therapeutic Proteins » In *Handbook of Pharmaceutical Biotechnology.* Wiley-Interscience p. 816
12. 1Sharma B (2007) Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 1: Impact of product handling. Biotechnology Advances 27: 310-17
13. Sharma B *et al.* (2004) Technical investigations into the cause of the increased incidence of antibody-mediated pure red cell aplasia associated with Eprex®. Eur J Hosp Pharm 5: 86-91
14. Hochuli E (1997) Interferon Immunogenicity: technical evaluation of interferon-alpha 2a. J Interferon Cytokine Res 17 (Suppl 1): S15-21
15. Schellekens H (2002) Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. Clin Ther 24 (11): 1720-40

Substitution et interchangeabilité

J.-L. Prugnaud

Introduction

L'arrivée d'une copie d'un médicament original sur le marché pose inévitablement les questions de la substitution et de l'interchangeabilité des produits entre eux. Il convient de bien définir ce que recouvrent les notions d'échange d'un médicament par un autre, qui opère cet échange et dans quelles conditions celui-ci peut être effectué.

La substitution des médicaments génériques et biosimilaires

En France, la substitution d'un médicament *princeps* par une copie est réglementairement définie pour les médicaments génériques à la fois dans le Code de la santé publique (CSP) et dans le Code de la sécurité sociale (CSS). La substitution repose sur le principe qu'un pharmacien puisse légalement substituer un médicament *princeps* dont le brevet est dans le domaine public par un médicament générique – copie du produit *princeps* – si celui-ci est inscrit sur les listes des groupes de génériques et si le médecin prescripteur ne s'oppose pas formellement, par écrit sur l'ordonnance, à cette substitution. La substitution a donc une valeur réglementaire dont la décision est prise au niveau national. C'est la possibilité qui est donnée au pharmacien de changer le médicament correspondant à une forme commercialement dénommée par un autre médicament autrement dénommé mais dont le principe actif, le dosage et la forme phar-

J.-L. Prugnaud et al., *Les biosimilaires*
© Springer-verlag France, Paris 2011

maceutique sont identiques, permettant ainsi d'assurer au patient le même traitement thérapeutique. L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique est donnée au vu d'un dossier d'enregistrement comportant une partie pharmaceutique complète et une partie clinique de bio-équivalence montrant que le générique a la même biodisponibilité que le médicament auquel il se compare.
La notion de substitution est donc attachée en France à des listes positives pour le médicament générique. La substitution implique des conditions de mise sur le marché propres aux médicaments génériques, l'inscription sur les listes de génériques et la non-opposabilité du médecin prescripteur.

Qu'en est-il pour le médicament biosimilaire ?

La définition du médicament biosimilaire est très précise (voir chapitre « Du concept biosimilaire à l'AMM ») et indique que si celui-ci ne remplit pas les conditions de définition d'un médicament générique, notamment en raison « de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique de référence », des résultats d'essais précliniques et cliniques doivent être fournis pour son enregistrement. Le dossier d'enregistrement d'un médicament biosimilaire est par voie de conséquence différent dans sa composition du dossier d'enregistrement d'un médicament générique. Le CSP a complété cette approche en précisant que les médicaments biosimilaires ne sont pas inscriptibles sur les listes de génériques du fait qu'ils ne sont pas par définition des médicaments génériques. De ce fait, les médicaments biosimilaires ne sont pas substituables par le pharmacien. Cette approche est française et du domaine de la réglementation nationale. Bien que l'AMM des biosimilaires soit européenne et obtenue par une procédure centralisée, la substitution est une approche qui est variable d'un pays à l'autre en fonction des règles qui régissent entre autres la prise en charge des malades au titre de la protection sociale.

L'interchangeabilité, proposition de définition

Il n'est pas dit dans le CSP que les médicaments biosimilaires ne sont pas interchangeables, c'est-à-dire qu'un médicament de référence ne puisse pas être échangé par le biosimilaire. En effet rien n'interdit réglementairement l'interchangeabilité d'un médicament biologique *princeps* par un médicament biologique similaire dans le respect des indications d'AMM. Seulement cet échange relève d'un

acte médical de prescription sous la seule responsabilité du médecin traitant. De ce fait, il peut être donné une définition de l'interchangeabilité comme « la possibilité, par une prescription médicale, d'échanger un médicament *princeps* par une copie ou inversement ». Cette notion d'interchangeabilité ainsi définie, c'est-à-dire « possibilité d'échange », sera beaucoup mieux comprise tant dans les différents pays européens que dans d'autres régions du monde que celle de substitution qui implique implicitement ou explicitement le regard réglementaire selon les pays concernés.

Interchangeabilité des biosimilaires et conditions à mettre en œuvre

Les médicaments biosimilaires sont-ils interchangeables et quelles conditions doivent être réunies pour un changement optimal ?
Les biosimilaires qui ont obtenu actuellement une autorisation européenne de mise sur le marché sont tous des copies de protéines issues de la technologie de l'ADN recombinant. De plus, l'autorisation de mise sur le marché de ces biomédicaments est complétée pour la France par des conditions de prescriptions et de délivrances particulières relevant d'un statut soit de réserve hospitalière soit de prescription initiale hospitalière. Certains médicaments réservés à l'usage hospitalier peuvent cependant être rétrocédés en fonction des besoins aux patients ambulatoires par les pharmacies des établissements hospitaliers. Lorsqu'ils sont disponibles dans le circuit des pharmacies d'officine, ils sont délivrés sous la responsabilité du pharmacien. Dans tous les cas et quelques soient leurs statuts de délivrance, ils ne sont pas substituables par le pharmacien. Le changement est donc décidé par le médecin à travers sa prescription.
Dans le cadre de l'interchangeabilité, la prescription des médicaments biosimilaires doit-elle être réservée aux seuls médecins définis dans le statut du médicament de référence ? La réponse a été donnée réglementairement, les médicaments biosimilaires suivent les mêmes règles de prescription et de délivrance que les médicaments référents dont ils sont la copie.
Les médicaments génériques peuvent être prescrits sous leur dénomination commune internationale (DCI) c'est-à-dire sous le nom chimique donné par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) à la substance active présente dans le médicament. Cette possibilité est-elle transposable aux médicaments biosimilaires ? Comme il a été expliqué dans les chapitres précédents, du fait de la complexité des produits biologiques et de la démonstration de la seule similarité et non pas de la stricte équivalence de la substance active et du produit

fini, des différences certes minimes peuvent exister au niveau de la structure moléculaire complexe qui, dans la majorité des cas, n'est pas représentée par le seul nom chimique attribué par l'OMS à la substance active. Il apparaît donc dans la situation actuelle que la seule DCI n'est pas suffisamment représentative des biomédicaments – par exemple pour des différences portant sur la glycosylation ou sur d'autres modifications post-traductionnelles en relation directe avec la cellule productrice – et de ce fait la prescription ne peut pas être faite sous DCI seule. Pour des raisons touchant à la fois à l'exactitude de la prescription, à la qualité du suivi du patient et à sa sécurité il est préférable que la prescription soit faite sous le nom commercial du médicament ou sous un libellé qui permette d'identifier la firme pharmaceutique de production. Des propositions d'évolution des DCI pour les biomédicaments sont nécessaires. Elles relèvent d'études et propositions *ad hoc* par l'OMS.

Les biosimilaires comme leurs produits de référence sont enregistrés selon une procédure communautaire centralisée. Ainsi les résumés des caractéristiques du produit (RCP) sont communs dans tous les pays de la Communauté européenne. Concernant les médicaments génériques, les RCP sont identiques entre générique et médicament de référence, sauf exception quand par exemple une indication clinique est encore protégée par un brevet. Peut-il et doit-il en être de même pour les médicaments biosimilaires ?

Comme cela a été précisé, les biosimilaires sont enregistrés à partir des résultats d'essais de comparabilité avec le médicament de référence à la fois au plan préclinique et clinique. Ainsi il semble normal que les informations issues de ces essais comparatifs évaluant la sécurité et l'efficacité soient retranscrites dans le RCP dans les parties appropriées. Cet aspect constitue une différence supplémentaire avec les médicaments génériques. Mais elle est essentielle pour une information de qualité et représentative du médicament pour le médecin prescripteur.

La possibilité qui est offerte d'interchangeabilité doit s'accompagner d'un suivi rigoureux du traitement du patient et notamment de l'exactitude du médicament pris par le patient. Le risque de multiplicité de produits au décours d'un traitement impose d'avoir une traçabilité tant du biosimilaire que du médicament de référence. Celle-ci devrait pouvoir être facilitée grâce au nouveau code à barres européen permettant de repérer non seulement le nom du médicament mais aussi son numéro de lot et sa date de péremption. À partir de ces informations il devrait être plus aisé de suivre exactement, lot par lot, les médicaments reçus par le patient. Actuellement cette traçabilité n'est pas exigible des autorités comme dans le cas particulier des médicaments dérivés du sang. Elle est très fortement souhaitable afin de pouvoir repérer plus aisément la chronologie des traitements

et dans le cas d'éventuels événements indésirables, cette traçabilité permettra de mieux appréhender l'historique et la chronologie de ces événements.

Pratiques de l'interchangeabilité

Si la substitution par le pharmacien n'est pas possible, qu'en est-il de la mise en œuvre de l'interchangeabilité des médicaments biosimilaires ?

Le choix du traitement d'un patient est sous la responsabilité du médecin traitant. La prescription médicale, dans tous les cas, doit préciser le nom du médicament, le dosage (notamment en cas de présentations multiples), la posologie et la durée du traitement. Pour un médicament générique la prescription peut être faite en DCI. Pour un médicament biosimilaire, le prescripteur doit mentionner précisément le nom du médicament ou son équivalent choisi du fait de l'interdiction de substitution par le pharmacien et les autres paramètres obligatoires de la prescription. Le changement de médicament n'est effectué que par le médecin traitant en fonction de critères qui relèvent du suivi particulier du patient. En fonction du statut de prescription et de délivrance défini lors de la commercialisation du médicament, il se peut que le changement du médicament ne puisse être réalisé que par le médecin initiateur du traitement et non par le médecin référent assurant le suivi du patient.

La gestion de l'interchangeabilité au sein des établissements hospitaliers relève de conditions particulières. Le choix des médicaments du livret thérapeutique hospitalier se fait au sein d'une instance médico-pharmaceutique, le comité des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS). Cette instance élabore, entre autres, la politique du choix de l'ensemble des produits médicaux inscrits au livret thérapeutique. L'arrivée des biosimilaires sur le marché concurrentiel des médicaments impose d'avoir une politique de choix pour des produits qui ne sont pas identiques aux produits de référence mais seulement similaires, qui n'ont pas le statut de générique et qui ont les mêmes indications soit partiellement soit totalement. Répétons-le, pour les biosimilaires le pharmacien n'a pas le droit de substitution et le changement relève de la responsabilité du médecin prescripteur.

Pour permettre l'interchangeabilité des traitements sans faire courir de risque au patient, une politique du changement doit être définie au sein du comité des médicaments. Cette politique peut reposer sur les critères suivants :

- le comité met en place des recommandations médicales pour gérer le changement ; elles portent sur les produits interchangeables, leurs conditions de prescription, leur équivalence, les modalités selon lesquelles le changement peut intervenir, les conditions particulières de suivi du patient, les patients pour lesquels le changement est réalisable, les patients pour lesquels le changement n'est pas souhaitable ou pas réalisable (population à risque, population éventuellement non étudiée dans les essais cliniques, etc.) ;
- une procédure définit les modalités du changement (acteurs de la prescription, de la délivrance et de l'administration des médicaments, circuit de mise à disposition des produits, validations particulières du médecin et du pharmacien si nécessaires, recueil spécifique de données de suivi notamment en fonction du plan de gestion des risques auquel peut être soumis le médicament biosimilaire, etc.)

Une telle politique impose de connaître complètement le médicament biosimilaire tant dans ses aspects pharmaceutiques (présentation, dosage, composition) que cliniques et pharmacologiques. Non seulement le RCP du médicament permet d'obtenir ces informations, mais le rapport européen d'évaluation publique (EPAR [*European Public Assessment Report*]) complète l'information scientifique car c'est un document portant sur les données scientifiques émises par l'Agence Européenne du Médicament (EMA [European Medicine Agency]). D'autres informations sont disponibles pour l'élaboration des recommandations des COMEDIMS notamment les données publiées dans la littérature. Initialement celles-ci ne concerneront que le médicament de référence et pas le biosimilaire.
Le choix de la commission peut reposer sur les critères suivants :

- les données transmises dans l'EPAR qui ont permis de montrer la similarité ;
- les données du RCP ;
- la ou les pathologies auxquelles s'adresse le médicament ;
- la chronicité du traitement, la posologie et sa périodicité ;
- les voies d'administration - critère pertinent en terme de tolérance et d'immunogénicité ;
- la présentation du médicament et les différences éventuelles entre le biosimilaire et le *princeps* ;
- la présence de données chez l'enfant si nécessaire ;
- l'existence d'un plan de gestion des risques et sa mise en œuvre ;
- le nombre de médicaments et de présentations ;
- l'évaluation qui peut être faite des risques potentiels d'interchangeabilité ;

– l'état concurrentiel du marché hospitalier ;
– la disponibilité du médicament en pharmacie d'officine ;
– la fréquence et la durée des marchés ;
– le prix et/ou le coût d'un traitement.

L'interchangeabilité se traite « au cas par cas ». Le choix de la commission doit tenir compte de ces aspects.
Un établissement hospitalier peut-il n'avoir dans son livret thérapeutique qu'un seul type de traitement – le médicament référent ou le médicament biosimilaire ?
Cette question mérite d'être posée car elle impacte la politique d'allotissement des marchés des médicaments gérée par les pharmaciens hospitaliers. Compte tenu des impératifs liés à la substitution et des conditions particulières de la mise en œuvre de l'interchangeabilité, il est nécessaire d'avoir une souplesse d'approvisionnement concernant les médicaments référents et leurs biosimilaires afin de répondre à la prescription médicale non substituable. Toutes les solutions peuvent être envisagées depuis l'inscription au livret thérapeutique avec ou sans stock physique jusqu'à la disponibilité chez le grossiste répartiteur des références non retenues au livret thérapeutique et non directement en stock au niveau de l'établissement hospitalier. Quelque soit la solution retenue, celle-ci prend en compte les particularités de ce type de médicaments : médicaments biologiques non substituables, possiblement interchangeables, sous responsabilité du médecin prescripteur initiant la prescription et respect de cette dernière.

Conclusion

L'entrée des biosimilaires sur le marché concurrentiel des biomédicaments contraint les acteurs de l'utilisation potentielle de ces produits à développer une réflexion sur les notions de substitution et d'interchangeabilité de ces traitements. Si l'absence de recul dans la connaissance et l'utilisation de ces médicaments peut être un facteur d'attentisme passager vis-à-vis de leur prescription, il est possible de définir, au cas par cas, comme pour l'élaboration des programmes de développement et d'enregistrement auprès des autorités, des recommandations et des modalités d'utilisation qui encadreront la mise à la disposition de ces produits auprès des patients. Celles-ci garantiront la sécurité d'emploi et le bon usage des médicaments biosimilaires.

Pour en savoir plus

- Directive 2003/63/EC Definition of Biological product (Part I - 3.2.1.1.b)
- Directive 2004/27/EC art. 10(4) Biologics: Similar Biological Medicinal Product
- Lekkerkerker F (2009) Are there safety concerns for biosimilars ? International Journal of Risk and Safety in Medicine 21 (2009): 47-52
- Revers L, MA, Phil D, Furczon E, HBSc, MBiotech (2010) An introduction to biologics and biosimilars. Part II. Subsequent entry biologics: Biosame or biodifferent ? Canadian Pharmacists Journal 143 (4): 184-91 (July 2010)
- Simoens S (2008) Interchangeability of off-patent medicines: a pharmacoeconomic perspective. Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res 8(6): 519-21
- Substitution des génériques. Loi n° 2007-248 (art. 8) 26 février 2007
- WHO/BS/09.2110 (2009) Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products

http://livresmedecine.blogspot.com

Les G-CSF : le point de vue du médecin onco-hématologue

D. Kamioner

Introduction

La neutropénie fébrile (NF) est associée à une morbidité et une mortalité importantes et à un coût élevé pour la société. La NF est encore une menace majeure chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse, entraînant une perte de la qualité de vie. Un accroissement de la mortalité pouvant atteindre 9,5 % est constaté dans les suites d'une hospitalisation pour NF. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés afin de prévoir le risque individuel de NF. Ces facteurs de risque sont liés au patient : âge, état général, mais aussi à la maladie sous-jacente (extension, comorbidités) ainsi qu'au protocole de chimiothérapie utilisé. Afin de prévenir la NF induite par la chimiothérapie une anti-bioprophylaxie et la prescription de G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) ont été utilisés avec une certaine efficacité.

Neutropénie (NP) et NF peuvent entraîner un retard d'administration et/ou une réduction de dose de la chimiothérapie et donc influer sur l'évolution de la maladie.

Pour Nicole M. Kuderer, la mortalité globale hospitalière est de 9,5 % ; les patients sans comorbidité majeure ont un risque de mortalité de 2,6 % alors qu'un facteur de comorbidité majeure est associé à un risque de 10,3 % et plus d'une comorbidité majeure entraîne un risque de mortalité d'au moins 21,4 %.

Le coût pour la société est élevé: la durée de séjour moyenne était de 11,5 jours et le coût moyen de 19 110 dollars par épisode de NF ; les patients hospitalisés plus de 10 jours (35 % des patients) représentant 78 % du coût total.

J.-L. Prugnaud et al., *Les biosimilaires*
© Springer-verlag France, Paris 2011

Les facteurs de risques majeurs de mortalité chez les patients hospitalisés sont les infections fungiques, les infections à BG, les pneumonies et autres pathologies pulmonaires et les affections cérébrales, rénales et hépatiques.

Tableau I – Protocoles de chimiothérapie associés à un risque de NF > 20 %

Cancer du sein		Cancer bronchique		LMNH
AC/Docétaxel	5–25	ACE 24-57	PC	DHAP 48
Paclitaxel	AC 40	Topotecan 28	PC	ESHAP 30-64 Doxo/Docetaxel 33-48
Doce/Carbo	26 NPC	CHOP 21	17-50	
Doxo/paclitaxel	21-32	VP/CDDP	54 NPC	
TAC	21-24			

Les facteurs de croissance granuloçytaires : G-CSF

L'hématopoïèse s'effectue au niveau de la mœlle osseuse notamment au niveau du squelette axial et des os longs. Le but de l'utilisation des G-CSF est de mobiliser les cellules souches de la moelle osseuse, et de favoriser la prolifération et la différenciation des précurseurs.

État des lieux

Trois produits sont actuellement disponibles en France : filgrastim (Neupogen®), lenograstim (Granocyte®), et pegfilgrastim (Neulasta®) dont les modes d'action et indications reconnus sont les suivants :

Le filgrastim, r-metHuG-CSF

Le filgrastim est un facteur recombinant humain stimulant des colonies de granulocytes produit par la technique de l'ADN recombinant à partir d'une souche d'*Escherichia coli* (K 12).
Il est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée et dans la mobilisation de cellules souches périphériques dans le sang circulant.

L'administration à long terme du filgrastim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitales, cycliques ou idiopathiques avec un taux de polynucléaires neutrophiles $\leqslant 0{,}5 \times 10^9$/l et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.
Enfin le filgrastim est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (taux de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à 1×10^9/l) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.
Pharmacocinétique : il existe une corrélation linéaire positive entre la dose de filgrastim administrée par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, et la concentration sérique. Après administration sous-cutanée aux doses recommandées, les concentrations sériques de filgrastim sont maintenues au-dessus de 10 ng/ml pendant 8 à 16 heures.

Le lénograstim, rHu G-CSF

Il est produit par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules d'ovaire de hamster chinois et est indiqué pour la réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées, dans la réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles et dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique. L'innocuité de l'utilisation du lenograstim n'a pas été établie avec l'emploi des agents anticancéreux doués de myélotoxicité cumulative ou prédominant sur la lignée plaquettaire (nitrosourées - mitomycine). Dans ces situations, l'utilisation du lenograstim pourrait même conduire à une majoration des toxicités, notamment plaquettaires.
Pharmacocinétique : le lenograstim est un facteur qui stimule les progéniteurs des polynucléaires neutrophiles comme cela a été démontré par l'augmentation dans le sang périphérique du nombre de CFU-S et CFU-GM. Il entraîne une augmentation notable du nombre des polynucléaires neutrophiles du sang périphérique dans les 24 heures suivant son administration. Cette élévation des polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante entre 1 et 10 µg/kg/j. L'utilisation du lenograstim chez les patients qui reçoivent une greffe de moelle ou qui sont traités par chimiothérapie cytotoxique entraîne

une réduction significative de la durée de la neutropénie et de ses complications associées.

Le pegfilgrastim

Le pegfilgrastim, comme le filgrastim, est produit par la technique de l'ADN recombinant à partir d'une souche d'*Escherichia coli* (K 12). Le filgrastim ainsi produit et purifié à partir de *E. Coli*, subit ensuite une modification chimique pour introduire des chaînes de PEG (polyéthylène glycol) sur la molécule. Ces résidus de PEG ont pour but de ralentir la dégradation du filgrastim et donc d'augmenter la demi-vie du pegfilgrastim, comparé au filgrastim.
Il est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).
Pharmacocinétique : après administration sous-cutanée unique de pegfilgrastim, le pic de concentration sérique apparaît entre 16 et 120 heures après l'injection et les concentrations sériques se maintiennent pendant la période de neutropénie qui suit la chimiothérapie myélosuppressive. L'élimination de pegfilgrastim n'est pas linéaire en fonction de la dose ; la clairance sérique de pegfilgrastim diminue lorsque les doses augmentent. La clairance étant autorégulée, la concentration sérique de pegfilgrastim diminue rapidement dès le début de la récupération en polynucléaires neutrophiles.
Des données limitées montrent que les paramètres pharmacocinétiques du pegfilgrastim ne sont pas modifiés chez les sujets âgés (> 65 ans).

Les biosimilaires

La fin de la période de protection par brevet de toute une série de médicaments biologiques a permis ces dernières années en Europe l'enregistrement et parfois déjà la commercialisation de médicaments dits biosimilaires.
Si la synthèse chimique permet la fabrication de molécules « simples », l'intérêt de la biotechnologie réside dans la capacité supérieure des cellules à fabriquer des molécules complexes comme, par exemple, les protéines humaines. Les protéines thérapeutiques ont des structures tridimensionnelles d'une haute complexité (voir chapitre « Caractéristiques des biosimilaires). Seule la configuration précise de ces structures permet une interaction suffisante avec les récepteurs et donc, en défi-

nitive, leur effet biologique. Une faible hausse de température peut, par exemple, faire passer la protéine dans un autre état tridimensionnel, ce qui peut conduire à une perte de fonction biologique et une augmentation de l'immunogénicité.
On comprend dès lors pourquoi des études cliniques sont nécessaires pour démontrer l'équivalence entre le biosimilaire et la préparation de référence dans les conditions thérapeutiques. Les lignes directrices de l'EMEA *(European Medicines Agency)* définissent les exigences générales, sur le plan de la qualité ainsi que des études cliniques, elles exigent des données d'enregistrement similaires à celles de la préparation de référence. Les exigences diffèrent en fonction de la protéine concernée (EPO [érythropoïétine], G-CSF, etc.) et sont définies dans des annexes spécifiques (*www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/*pour le G-CSF).
Alors qu'une preuve de bio-équivalence pharmacocinétique suffit pour l'autorisation de génériques, l'autorisation n'est accordée à un biosimilaire que sur la foi d'études cliniques plus étendues prouvant une équivalence thérapeutique avec le médicament de référence.
Seize aires thérapeutiques sont concernées: l'hématologie (11 %) et la cancérologie (7 %) représentent 18 % des aires thérapeutiques concernées par les biosimilaires; si on ajoute l'infectiologie (19 %), ces trois disciplines représentent 37 % (*cf.* EMEA et AFSSAPS 2005).
Le marché est très important puisque si l'on considère la France seule, il s'élève à 8.9 % pour les G-CSF (cependant presque trois fois moins que l'EPO).

Prérequis de 'EMEA Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Recombinant G-CSF

Étude de pharmacodynamie

Le nombre de polynucléaires neutrophiles est un marqueur pharmacodynamique relevant de l'activité du G-CSF. L'effet pharmacodynamique des produits test et de référence doit être comparé chez le volontaire sain.

Études d'efficacité clinique

La prophylaxie des neutropénies sévères après chimiothérapie cytotoxique dans un groupe homogène de patients est le modèle clinique recommandé afin de démontrer la comparabilité du produit test et du produit de référence.

Alternativement, des modèles incluant des études de pharmacodynamie chez les volontaires sains peuvent être utilisés afin de démontrer la comparabilité.

Recommandations de l'EMEA (Annexes biosimilaires G-CSF)

Une étude chez le volontaire sain est un modèle plus sensible pour l'évaluation de l'efficacité du rG-CSF qu'une étude chez le patient sous chimiothérapie car la moelle osseuse des volontaires sains, par contraste avec celle des patients avec une insuffisance médullaire, répond totalement au traitement avec le G-CSF.

Le CHMP *(Committee for Medicinal Products for Human Use)* a émis des opinions positives pour des produits biosimilaires du filgrastim pour le traitement de la neutropénie depuis février 2008 : ces versions biosimilaires du filgrastim sont similaires au Neupogen® produit de référence.

À côté des G-CSF originaux, des biosimilaires sont donc apparus récemment Tevagrastim®, Ratiograstim®, Zarzio®, Filgrastim Hospira®, Filgrastim Hexal®, Filgrastim Mepha® (Suisse), certains sont déjà commercialisés, d'autres le seront prochainement.

Comme il a été dit plus haut, l'arrivée d'une copie d'un médicament original sur le marché pose inévitablement les questions de la substitution et de l'interchangeabilité des produits entre eux.

Il convient donc de bien définir ce que recouvrent :

– les notions d'échange d'un médicament par un autre ;
– qui opère cet échange ;
– et dans quelles conditions celui-ci peut-être effectué.

Bien que l'AMM des protéines recombinantes dites biosimilaires soit européenne et obtenue par une procédure centralisée, la substitution est une approche qui est variable d'un pays à l'autre en fonction des règles qui régissent entre autres la prise en charge des malades au titre de la protection sociale.

Pour autant il n'est pas dit dans le CSP (Code de la santé publique) que les médicaments biosimilaires ne sont pas interchangeables. En effet rien n'interdit réglementairement l'interchangeabilité d'un médicament biologique *princeps* par un médicament biologique similaire. Seulement cet échange relève d'un acte médical de prescription sous la responsabilité du médecin prescripteur. De ce fait, il peut être donnée une définition de l'interchangeabilité comme la possibilité, par une prescription médicale, d'échanger un médicament *princeps* par une copie ou inversement (voir chapitre « Substitution et interchangeabilité).

De nombreuses questions se posent quant à la substitution, l'interchangeabilité voire la toxicité des biosimilaires.
En ce qui concerne le G-CSF :

– les produits actuellement commercialisés sont des biosimilaires du filgrastim et non du lenograstim : d'ailleurs les AMM de ces deux produits sont sensiblement différentes ;
– un biosimilaire du pegfilgrastim sera prochainement commercialisé ;
– la toxicité potentielle du filgrastim n'est pas identique à celle du lenograstim.

Comme pour tout médicament, des effets indésirables à long terme peuvent survenir et en cas de substitution systématique et non correctement tracée dans le dossier du patient, la surveillance sera difficile.
Sans entrer dans les polémiques qui ont suivi l'utilisation *larga manu* des EPO, il convient de surveiller le risque leucémogène des G-CSF, les douleurs osseuses, l'élévation du CA 15/3, etc.
En raison de certaines variations de structure, inhérentes à la complexité de la molécule, les biosimilaires du filgrastim (comme tous les biosimilaires) ne peuvent être strictement identiques au produit d'origine. Le manque de recul clinique actuel impose une vigilance toute particulière lors de l'échange d'un produit novateur par un biosimilaire et un suivi très rigoureux de leur prescription.

Un point fondamental est la prescription pratique des biosimilaires : sous quelle dénomination, DCI ou nom commercial ?

Si pour les médicaments génériques la prescription en DCI facilite la substitution par le pharmacien, il ne peut en être de même pour les biosimilaires pour lesquels la substitution par le pharmacien n'est pas autorisée en France et il faut le noter dans de nombreux autres pays européens. La seule DCI n'est pas et n'a jamais été suffisante pour déterminer la prescription et la délivrance du médicament. Rappelons que le statut de prescription et de délivrance des médicaments, et naturellement celui des biosimilaires, est déterminé par un groupe de travail *ad hoc* de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). C'est cette même Agence qui a recommandé les dispositions en matière d'interdiction de substitution des biosimilaires. C'est elle qui a pris les dispositions de prescription et de délivrance pour les biosimilaires identiques à celles des produits *princeps* (PIH [prescription initiale

hospitalière], RH [réserve hospitalière], rétrocession, disponibilité en officine, etc.) Les recommandations que nous pouvons faire actuellement sont issues non pas simplement du principe de précaution mais bien de celui de la sécurité et de la possibilité d'avoir une traçabilité efficace du médicament tant au niveau du dossier du patient que de la délivrance par le pharmacien. Il convient de prescrire actuellement les G-CSF sous leur nom de marque ou la DCI suivie du nom du producteur afin que la tâche des pharmaciens soit facilitée et que la prescription soit le reflet le plus fidèle possible du produit qui sera administré au patient.

L'interchangeabilité est-elle possible et/ou raisonnable de la même manière avec toutes les indications des G-CSF ?

Comme il est mentionné plus haut, les exigences figurant dans les lignes directrices concernant l'enregistrement des biosimilaires de G-CSF précisent que le modèle clinique retenu pour la comparabilité du biosimilaire et de la référence est la prophylaxie des neutropénies sévères induites par une chimiothérapie cytotoxique, dans un groupe homogène de patients. Du fait d'un même mécanisme d'action des G-CSF dans les différentes indications d'AMM des médicaments de référence, il est possible pour le producteur du biosimilaire de demander l'extension à toutes les indications à partir de la démonstration de la comparabilité clinique dans le modèle recommandé. Les autorisations de mise sur le marché de l'Agence européenne des médicaments ne sont pas à remettre en question et si toutes les indications ont été accordées, c'est que le biosimilaire répond à un rapport bénéfice/risque positif.

Il convient cependant d'être attentif à la durée d'observation des études cliniques qui ont été réalisées. Cette durée d'observation est-elle suffisante, couvre-t-elle la possibilité d'observer tous les effets secondaires et notamment la tolérance particulière au plan immunitaire ? La réponse est fournie en partie par les autorités elles-mêmes qui demandent qu'un plan de gestion des risques soit mis en place en postcommercialisation des biosimilaires de G-CSF. Ce plan est destiné à couvrir les insuffisances de connaissance de la tolérance de ces produits dans un usage à plus long terme.

Pour le médecin prescripteur, l'attitude est, dans les premiers temps de mise à disposition d'un biosimilaire, certainement de réserver sa prescription aux primo-accédants au médicament puis avec la publication des résultats des plans de gestion de risques, d'élargir à l'interchangeabilité des médicaments. Cette attitude

n'est pas « frileuse » elle est la garantie d'une meilleure sécurité pour le patient.

Peut-il y avoir des situations où l'interchangeabilité ne serait pas applicable ou tout du moins le changement de produit devrait être fait avec circonspection ?

Comme il a été mentionné plus haut, seuls les résultats d'une connaissance sur un plus long terme de la tolérance du médicament par un plan de gestion des risques permettront de répondre plus complètement au problème de l'interchangeabilité.
La situation particulière des changements multiples qui seraient induits par le nomadisme des patients est à prendre en considération. Le prescripteur doit pouvoir disposer du dossier complet du patient avec la prescription exacte du médicament que le patient a reçu, la durée du traitement, le nombre de cycles de traitement de chimiothérapie et par voie de conséquence le nombre pratiqué de cycles de G-CSF. La sollicitation du système immunitaire est fonction entre autres de la périodicité, de la répétitivité et de la durée des traitements.
La situation de la mobilisation des cellules souches périphériques chez les donneurs sains doit être regardée à l'aune des essais cliniques réalisés pour le biosimilaire. Les études de pharmacologie/pharmacodynamie ont-elles été réalisées sur un nombre suffisant de volontaires sains pour informer complètement sur la tolérance du biosimilaire ? Si oui, l'utilisation du biosimilaire n'est pas plus à risque que celle d'un nouveau médicament.
Une même attitude de prudence sur le changement de médicament est à prendre en considération pour les indications de neutropénie congénitale, neutropénie sévère cyclique et neutropénie idiopathique du fait de traitement à long court et répétitif. Dans tous ces cas une réévaluation de la tolérance à long terme suite aux résultats des plans de gestions de risques s'impose.

Le pharmacien hospitalier peut-il imposer l'utilisation exclusive d'un biosimilaire en fonction du marché hospitalier ?

Ceci parait actuellement encore déraisonnable en raison du manque de recul et de formation des médecins à l'utilisation des biosimilaires. L'attitude recommandée ci-dessus doit être discutée avec

le pharmacien hospitalier et peut être validée par la commission locale des médicaments qui réunit médecins et pharmaciens sur les choix thérapeutiques d'un établissement de santé.

Conclusion

Le développement des biotechnologies entraine des modifications des habitudes de prescription des médicaments ; les biosimilaires constituent une nouvelle approche thérapeutique à laquelle il va falloir s'habituer.

Les précautions d'emploi résultent dans :

- le respect strict de l'AMM ;
- la possibilité pour le médecin prescripteur d'éventuellement changer le produit s'il le souhaite, lors de différentes prescriptions mais en tout état de cause, il n'est pas logique en l'absence de preuve d'identité thérapeutique de changer de produit pendant la même cure.

Pour en savoir plus

- Aapro M, Crawford J, Kamioner D Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? Support Care Cancer ; 18(5): 529-41, May 2010
- Aapro MS *et al.* EORTC Guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer, 5 June 2006
- Beney J Les Biosimilaires ne sont pas des génériques. Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion vol. 1 n°6, août 2009
- Dictionnaire Vidal (2010)
- EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005 Guideline on Similar Medicinal Products containing Recombinant G-CSF
- Kamioner D Les indications des facteurs de croissances leucocytaires. Oncologie, Springer vol. 10 n° 5, mai 2008
- M. Kuderer N *et al*. Cancer vol. 106 n° 10, 15 May 2006
- Möll F (2008) Les biopharmaceutiques et les biosimilaires. Transport, stockage, préparation et utilisation, pharmaJournal 19 : 5-8.
- NCCN (2010) Practice guidelines in oncology Myeloid growth factors vol. 1
- R Jared A *et al.* When the Risk of Febrile Neutropenia Is 20 %, Prophylactic Colony-Stimulating Factor Use Is Clinically Effective, but Is It Cost-Effective? *JCO v*ol. 24 n°19 : 2975-2977, 1 July 2006
- Repetto L *et al.* (2003) EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. Cancer 39 : 2264-72

- Schellekens (2009) H Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? NDT Plus 2 [Suppl. 1] : i27–i36 doi 10.1093/ndtplus/sfn177
- Smith TJ *et al.* ASCO Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: Evidence-Based Clinical Practice Guideline. JCO 2006 vol. 24 n° 19, July 2006

http://livresmedecine.blogspot.com

Le point de vue du médecin oncologue

C. Chouaïd

Introduction

La prévalence de l'anémie en cancérologie dans une population de 870 000 personnes, est de 38 % sans traitement et de 62 % pour les anémies induites par la chimiothérapie (1). Les causes de l'anémie en cancérologie peuvent se classer en quatre grandes catégories :

– périphériques (hémorragie, hémolyse, déficit nutritionnel) ;
– inflammation (diminution de la survie des hématies, diminution de l'utilisation du fer) ;
– insuffisance médullaire (infiltration de la moelle osseuse par la tumeur, anémies de maladies chroniques) ;
– traitements (chimiothérapies et radiothérapie).

L'anémie affecte de multiples cibles qui expliquent le retentissement important de l'anémie sur la qualité de vie des patients (Tableau I).
L'anémie a aussi un retentissement sur la survie des patients : dans une méta analyse de 60 essais cliniques corrélant la survie et l'anémie, il a été observé que le risque relatif de décès était plus élevé de 65 % [IC 95 % : 54-77] (2) chez les patients anémiques que chez les patients non anémiques. En résumé les anémies liées aux cancers apparaissent comme fréquentes, multifactorielles et ont des conséquences importantes. Elles participent à la fatigue des patients et elles génèrent une hypoxie tumorale. Elles pourraient altérer la réponse aux traitements et les conséquences à long terme ne sont pas bien connues. Avec les médicaments actuels elles ne doivent plus être sous-traitées.
Les principaux médicaments qui interviennent dans le traitement des anémies en cancérologie sont le fer par voie orale mais préféren-

J.-L. Prugnaud et al., *Les biosimilaires*
© Springer-verlag France, Paris 2011

Tableau I – Impact de l'anémie

Le système nerveux central (SNC) √ Fonction cognitive √ Humeur	La fonction rénale √ Perfusion réduite √ Rétention hydrique
Le système cardiovasculaire √ Tachycardie √ Faiblesse	Le système digestif √ Transit irrégulier
Le système cardiorespiratoire √ Dyspnée d'effort √ Dyspnée √ Décompensation cardiaque	Le système génital √ Troubles menstruels √ Baisse de la libido √ Impuissance
La peau √ Perfusion réduite √ Pâleur √ Froideur	Le système immunitaire √ Immunodéficience

tiellement par voie injectable, les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) et les transfusions érythrocytaires. L'anémie chez les patients cancéreux est insuffisamment prise en charge. Selon l'étude ECAS (*European Cancer Anemia Survey*) dans le cancer du sein, portant sur 15 000 patientes, 1 000 investigateurs et 24 pays, seulement 28 % des patientes ont été prises en charge pour leur anémie :

– 7 % recevaient une supplémentation en fer (taux moyen 11,7 g/l à l'initiation) ;
– 12 % un ASE (erythropoïétine) ;
– et 7 % avaient des transfusions sanguines (taux moyen 9 g/dl au moment de la transfusion).
– 74 % des patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl ne recevaient aucun traitement pour leur anémie.

Agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)

Avant 1988, la transfusion sanguine était le traitement de l'anémie modérée à sévère. L'érythropoïétine humaine naturelle (hEPO) est produite essentiellement dans le rein. L'EPO agit directement sur les cellules sanguines progénitrices situées dans le moelle osseuse pour contrôler la prolifération, la différenciation et la maturation des érythrocytes. C'est une glycoprotéine de 165 aminoacides dont l'activité biologique et la pharmacocinétique sont fortement dépendantes de la glycosylation. En 1988, l'epoetine α (Eprex®) est le premier ASE approuvé dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique. Il faut attendre 1993 pour l'approbation dans le traitement de

l'anémie chimio-induite en Europe. En 1997, l'epoetine β (Neorecormon®) est approuvé dans les mêmes indications que l'epoetine α. Ces deux ASE sont des glycoprotéines obtenues par la technologie de l'ADN recombinant (rhEPO [recombinant Human Erythropoietin]). Elles ont une séquence primaire similaire en acides aminés à celle de l'hEPO. Elles différent par le nombre d'isoformes représentatives de leur profil de glycosylation. Les rhEPO actuellement commercialisées ont comme principales indications :

– anémie des insuffisants rénaux chroniques dialysés ou non ;
– anémie chimio-induites des patients cancéreux ;
– transfusion autologue programmée.

Le mécanisme d'action des rhEPO est identique pour toutes les indications actuellement approuvées mais les doses requises diffèrent très fortement selon les indications, avec des doses beaucoup plus fortes dans les indications en cancérologie.

En 2001 a été approuvé un ASE analogue des rhEPO, mais à plus longue durée d'action, la darbepoetine α (Aranesp®). Elle est issue d'une modification de la glycosylation avec augmentation de la teneur en sialique qui entraine des propriétés pharmacocinétiques différentes. La durée de vie est prolongée et permet une injection toutes les une ou trois semaines selon le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Depuis 2007, cinq copies de l'epoetine α (Eprex®) ont reçu une autorisation de mise sur le marché par l'Agence Européenne des médicaments. Présentées avec des dossiers d'enregistrement de biosimilaires, ces rhEPO ont été considérés comme similaires en termes de qualité, sécurité et efficacité au produit de référence.

En 2010 a été enregistrée une epoetine theta (rhEPO-θ) dont la structure est apparentée aux rhEPO α et β mais qui présente des différences mineures en termes de glycosylation. Son activité biologique de même que sa durée d'action sont similaires à rhEPO β, mais ce médicament n'a pas été enregistré sous le statut de biosimilaire en raison des différences liées à la glycosylation. Il est autorisé dans les mêmes indications que les autres rhEPO.

Erythropoïétines dans le traitement de l'anémie

L'intérêt des ASE a été démontré sur la réduction des besoins transfusionnels et sur la qualité de vie. Dans nombre d'études, le besoin transfusionnel est réduit de façon significative (environ 20 %) par rapport au groupe ne recevant pas d'ASE. Ce résultat a été confirmé pour la darbepoetine α dans une étude européenne menée auprès de 705 patients avec un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 10 g/dl.

Il existe une amélioration nette des paramètres de qualité de vie, maximale entre 11 et 12 g/dl d'Hb, montrée par le suivi des questionnaires prenant en compte les différents aspects de la qualité de vie notamment de la fatigue.
Bien que les études comparatives n'existent pas entre les différentes rhEPO il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité et d'impact entre les epoétines (alfa, bêta ou zêta) ou la darbepoetine alfa. Les autorisations de mise sur le marché des biosimilaires rhEPO permettent par contre de répondre en termes de comparaison avec le produit de référence auquel elles se comparent. Les biosimilaires ont la même efficacité que le comparateur.
Il existe des avantages et des inconvénients dans les traitements anti-anémiques (tableau II).

Tableau II – Avantages et inconvénients des traitements par EPO et transfusions sanguines

	ASE	Transfusion
Bénéfices	Amélioration et maintien du taux d'Hb Amélioration des symptômes Réduction des besoins transfusionnels Pas de nécessité d'abord veineux Pas d'administration à l'Hôpital	Amélioration rapide du taux d'Hb et d'Hématocrite Amélioration rapide des symptômes
Risques	Risque thrombo-embolique Faible proportion de patients non répondeurs Diminution potentielle de la survie chez les patients cancéreux non traités par chimiothérapie Risque de progression tumorale non prouvée dans certains cancers	Réaction à la transfusion Insuffisance cardiaque congestive Amélioration transitoire du taux d'Hb Risque de surcharge en fer Risque de contamination viral (Hépatite B [1:250,000]; Hépatite C [1:2,000,000] ; HIV [1:2,000,000]) Développement d'allo-anticorps multiple

Si le rapport bénéfice/risque des traitements des anémies par ASE est positif pour les autorités d'enregistrement, il faut remarquer qu'un certain nombre de facteurs de risques existent et méritent d'être connus. De ce fait il faut définir la population devant être traitée, à partir de quels paramètres et quand doit débuter un traitement.

Quand et pour quels patients peut être prescrit un traitement par rhEPO ?

L'impact sur la survie des traitements par EPO a fait l'objet de plusieurs publications. Une analyse de la littérature permet d'identifier huit études (sur 59) de bonne qualité portant sur ce thème. Elles concernent 3014 patients. Le tableau III reprend ces huit études. Globalement il semble exister un risque de surmortalité (que ce soit dans le cadre d'une anémie avec ou sans chimiothérapie et/ou radiothérapie) mais essentiellement lorsque les taux cibles qu'on cherche à atteindre sont au-dessus des valeurs de 13 à 14 g/dl.

Tableau III – Effet d'un traitement par EPO sur la survie globale

Étude/Type de cancer (n)	Cible d'hémo-globine	Critère primaire	Résultats
CHIMIOTHÉRAPIE			
1. Leyland-Jones (BEST) Cancer du sein métastatique (n = 939)	**12-14 g/dL**	Survie globale à 12 mois	Survie globale diminuée : 70 % versus 76 %, p = 0,01
2. Hedenus (Amgen 161) Tumeur lymphoïde (n = 344)	**13-15 g/dL (M)** **13-14 g/dL (F)**	Proportion de patients ayant une réponse thérapeutique	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,37, p = 0,04
3. PREPARE Cancer du sein précoce (n = 733)	**12,5–13 g/dL**	Taux sans rechute et survie globale	Taux sans rechute et survie globale Survie globale diminuée Accélération de la progression tumorale Décès : 10 % versus 14 %
4. Thomas (GOG-191) Cancer cervical (n = 114)	**12-14 g/dL**	Survie sans progression, survie globale, contrôle locorégional	Survie globale diminuée : 75 % versus 61 % Survie sans progression diminuée : 65 % versus 58 %
RADIOTHÉRAPIE			
5. Henke (ENHANCE) Cancer Tête et Cou (n = 351)	**⩾ 15 g/dL (H)** **⩾ 14 g/dL (F)**	Survie globale, contrôle locorégional	Survie globale diminuée : Risque Relatif : 1,38, p = 0,02 Contrôle locorégional diminué Risque relatif = 1,69, p = 0,007
6. DAHANCA-10 Cancer Tête et Cou (n = 522)	**14-15,5 g/dL**	Contrôle locorégional	Contrôle locorégional diminué Risque relatif = 1,44, p = 0,03

SANS RADIO NI CHIMIOTHÉRAPIE			
7. Wright Cancer du poumon non à petites cellules (n = 70)	**12-14 g/dL**	Qualité de vie	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,84, p = 0,04
8. Smith (Amgen 103) Tumeur non myéloïde (n = 989)	**12-13 g/dL**	Incidence de la transfusion	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,3, p = 0,08

Les résultats de ces analyses doivent être complétés par ceux de méta-analyses prenant en compte un plus grand nombre de patients. Ils sont rapportés dans le tableau IV avec le nombre d'études analysées, le nombre de patients évalués, le risque relatif de décès et l'intervalle de confiance à 95 % du risque relatif.

Tableau IV – Données des méta-analyses

	Nombre d'études analysées	Nombre de patients	Risque relatif de décès	95 % IC
Bohlius A *et al.* 2006 [1]	42	8 167	1,08	0,99-1,18
Bennett *et al.* 2008 [2]	51	> 13 122	1,10	1,01-1,20
Bohlius A *et al.* 2009 [3]	53	13 933	1,17	1,06-1,30

Dans la méta-analyse de Bohlius *et al.* (3), les EPOs diminuent de façon significative les besoins transfusionnels chez les patients avec un taux d'Hb ⩽ 12 g/dL à l'initiation du traitement, et augmentent la réponse hématologique définie par une augmentation du taux d'Hb d'au moins 2 g/dL par rapport à la valeur initiale. Il y a un effet positif des EPOs sur les paramètres de qualité de vie. Par contre le risque de complications thromboemboliques est plus élevé chez les patients recevant de l'EPO *versus* ceux n'en recevant pas, de même qu'il y a une tendance à un risque d'hypertension plus élevé chez les patients traités par EPO.

Des conclusions définitives ne peuvent cependant pas être faites concernant un effet des EPOs sur la réponse tumorale locale et/ou la survie globale des patients.

Dans la méta-analyse de Bennett *et al.* [4], le risque de complications thromboemboliques était augmenté chez les patients recevant de l'EPO *versus* ceux qui n'en recevaient pas et le risque de mortalité était significativement augmenté chez les patients recevant de l'EPO *versus* ceux qui n'en recevaient pas.

Dans la nouvelle méta-analyse de Bohlius *et al.* [5], les traitements par EPO plus transfusions ont été comparés à la transfusion seule.
Avec une analyse en intention de traiter faite par des statisticiens indépendants prenant en compte les effets fixes et aléatoires de la méta-analyse, d'une façon générale, les EPO semblent avoir augmenté la mortalité des patients durant la phase active des études et aggravé la survie globale des patients (tableau V). Cependant il existe une hétérogénéité dans les études analysées :

– les patients présentant un taux basal bas d'hématocrite avaient un risque de mortalité plus élevé ;
– les patients présentant des antécédents de complications thromboemboliques avait un risque de mortalité plus faible.

Ceci n'est pas le cas si l'on considère uniquement les données issues des études où les patients sont sous chimiothérapie.

Tableau V – Méta-analyse de Bohlius *et al.* 2009

Population	Mortalité			Survie globale		
	RR	95 % CI	p	RR	95 % CI	p
Patients tout cancer (n = 13 933)	1,17	1,06-1,30	0,002	1,06	1,00-1,12	0,05
Études avec chimiothérapie (n = 10 441)	1,10	0,98-1,24	0,12	1,04	0,97-1,11	0,26

Si ces méta-analyses analysent des données fiables, elles présentent cependant des limites d'interprétation quant aux données de survie :

– les profils et les caractéristiques des patients étudiés sont hétérogènes (comorbidités, stades des tumeurs…) ;
– les cibles des taux d'hémoglobine diffèrent d'une étude à l'autre. Les taux cibles étaient trop élevés car > 12 g/dl allant jusqu'à 16 g/dl ;
– les patients de certaines études ne recevaient pas de chimiothérapie.

L'observation dans certaines études d'une progression tumorale sous traitement par EPO pourrait s'expliquer par :

– des taux cible d'Hb > 12 g/dL ne permettant pas une hypoxie de la tumeur et affectant la progression de la maladie (6) ;
– la réexpression par certains types de tumeurs du récepteur de l'EPO à la surface des cellules tumorales. Celles-ci répondraient par une prolifération après stimulation par EPO (7) ;

http://livresmedecine.blogspot.com

– et une utilisation hors AMM de l'EPO chez des patients sans chimiothérapie.

Suite à une autre méta-analyse portant sur 12 essais randomisés et 2 301 patients, si les traitements par EPO respectent les critères d'utilisation de l'EORTC (Organisation européenne de la recherche et du traitement du cancer), dans ce cas il n'y a pas d'impact sur la survie, sur la progression tumorale ou sur la mortalité par événements thromboemboliques.

Mise à jour des Guidelines (ASCO/ASH)

Les résultats de ces différentes analyses ont conduit les sociétés savantes à proposer de nouvelles recommandations pour les traitements par EPO en cancérologie (tableau VI).

Le respect de ces recommandations doit permettre d'avoir un traitement efficace de l'anémie chez les patients cancéreux et d'éviter

Tableau VI – Recommandations des sociétés savantes pour les traitements par EPO en cancérologie avant et après 2008

	Avant février 2008	Depuis février 2008
Indication thérapeutique	Traitement de l'anémie symptomatique du patient cancéreux adulte en cours de traitement chimiothérapique pour une pathologie maligne non myéloïde	
Hb initiale	⩽ 11 g/dl	**⩽ 10 g/dl**
Valeurs cibles	Non spécifiées	**10-12 g/dl**
Ne doit pas dépasser	13 g/dl	**12 g/dl**
Traitement	Arrêt de traitement si Hb > 13 g/dL	**Arrêt de traitement si Hb > 13 g/dl**
Ajustement de Dose	Dose réduite pour maintenir Hb à sa valeur optimale	Dose réduite pour assurer que la dose minimale adéquate est utilisée pour maintenir l'hémoglobine à un niveau qui contrôle les symptômes de l'anémie
Références	H&N, BEST	H&N, BEST, AoC Méta-analyses

nombre d'effets secondaires dont ceux des complications thromboemboliques.

En conclusion, le traitement par EPO est un traitement étiologique de l'anémie symptomatique, qui doit être adapté à la situation clinique. Il faut débuter le traitement par EPO si le taux d'Hb est autour ou < 10 g/dl et selon la clinique si le taux d'Hb est compris entre 10 et 11,5 g/dl, avec une posologie calculée en fonction du poids. Il convient de

stopper l'EPO en cas d'absence de réponse en 6-8 semaines ou si la majoration du taux d'Hb est inférieure à 1 g en 1 mois et sans impact sur le recours transfusionnel. Il convient aussi de stopper l'EPO si la réponse est trop rapide (augmentation du taux d'Hb > 1 g en 2 semaines). La cible du taux d'hémoglobine est de 12 g/dl.

Les biosimilaires

Depuis 2007, cinq copies de l'epoetine α (tableau VII) ont reçu une autorisation de mise sur le marché par l'Agence européenne des médicaments. Présentées avec des dossiers d'enregistrement de biosimilaires, ces rhEPO ont une structure protéique similaire à la rhEPO α– (même nombre d'acides aminés, mêmes structures primaire et tertiaire, mêmes nombres de N et O-glycosylation). Elles sont toutes produites sur cellules de mammifères « Chinese hamster ovary » (CHO) capables de glycosyler la structure protéique. Rappelons que cette glycosylation est nécessaire à l'activité biologique de la protéine. Du fait de la construction génétique de systèmes cellulaires de production spécifiques à chaque produit, il existe des différences mineures au niveau des glycosylations qui n'ont pas d'incidence sur la pharmacocinétique de chaque biosimilaire comparativement au produit de référence (Eprex®). Ce sont tous des ASE à durée d'action courte. La comparaison au plan analytique donne une activité biologique similaire.
Les dénominations communes internationales (DCI) des substances actives sont fixées par l'OMS et non pas par les autorités européennes. Une des substances actives a une DCI différente de la substance de référence. C'est à la demande du producteur que cette appellation a été retenue pour assurer une meilleure traçabilité du produit. Il existe

Tableau VII – Biosimilaires autorisés dans l'Union européenne

Biosimilaires			Références		
Nom Commercial	Substance active	Producteur	Nom	Substance active	Producteur
Binocrit®	Epoetine α	Sandoz	Eprex®	Epoetine α	Janssen-Cilag
Abseamed®	Epoetine α	Medice Arzneimittel Pütter	Eprex®	Epoetine α	Janssen-Cilag
Epoetine Alpha Hexal®	Epoetine α	Hexal AG	Eprex®	Epoetine α	Janssen-Cilag
Retacritα	Epoetine zeta	Hospira	Eprex®	Epoetine α	Janssen-Cilag
Silapo®	Epoetine zeta	Stada Arzneimittel AG	Eprex®	Epoetine α	Janssen-Cilag

cependant de légères différences dans les formes minoritaires des glycosylations de la chaîne protéique qui n'ont pas de conséquences sur la pharmacocinétique ni sur l'activité biologique du biosimilaire comparé au produit de référence. Pour les autres biosimilaires, les producteurs ont souhaité conserver la même DCI pour la substance active, même s'il existait de très légères différences dans les formes minoritaires des glycosylations.

Les biosimilaires ont été autorisés selon la procédure européenne centralisée « des médicaments biologiques similaires à un médicament biologique de référence ». Les dossiers déposés à l'Agence européenne du médicament comportaient un module qualité complet et des modules abrégés pour la préclinique et la clinique. Toutes les études réalisées en termes de qualité, sécurité et efficacité étaient comparatives au produit de référence. Le rapport bénéfice/risque a été jugé positif par les autorités européennes et a permis de donner une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments présentés.

Considérant que le mécanisme d'action de l'érythropoïétine était le même dans toutes les indications du médicament de référence, les autorités européennes ont accordées aux biosimilaires toutes les indications du médicament de référence à partir des études réalisées dans le modèle pertinent des patients en insuffisance rénale chronique (IRC). Cependant des études de tolérance, non comparatives, aux doses plus fortes utilisées en cancérologie ont été réalisées notamment pour le suivi des événements thromboemboliques chez les patients cancéreux. Ces études ont permis de montrer la tolérance équivalente à court terme de ces biosimilaires dans le domaine de la cancérologie. Les voies intraveineuses et sous-cutanées (SC) ont été admises pour la cancérologie. Des études complémentaires ont été demandées pour la voie SC pour les patients IRC quand les études n'avaient pas pu être réalisées, du fait d'une contre-indication de cette voie au moment des phases d'étude.

Bénéficiant d'un enregistrement centralisé comme les produits de référence, les biosimilaires présentent le même résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans les 27 pays de la communauté européenne du médicament.

En général, les effets secondaires observés dans les essais cliniques avec les biosimilaires ont été comparables à ceux observés avec les EPO de référence. Trois risques importants sont en général associés aux traitements par EPO :

- les événements d'érythroblastopénie (PRCA *[Pure red cell aplasia]*) ;
- les événements thromboemboliques vasculaires ;
- les risques potentiels de progression tumorale.

Des plans de gestions des risques ont été proposés en post-marketing afin de suivre dans des études de cohorte les incidences en PRCA notamment chez les patients en insuffisance rénale traités pour leur anémie. Le suivi des événements thromboemboliques et de progression tumorale sont assurés dans des plans additionnels de pharmacovigilance post-marketing. Des plans de minimisation des risques ont aussi été mis en place avec mention dans le RCP d'une contre-indication de traitement par une EPO biosimilaire pour les patients qui ont développé une PRCA à la suite d'un traitement par EPO. L'attention dans le RCP est attirée sur la possibilité de développer des PRCA sous EPO. En ce qui concerne les événements thromboemboliques, il est rappelé dans le RCP que la cible du taux d'Hb est de 12 g/dl. Enfin le risque potentiel de progression tumorale est mentionné dans les sections *ad hoc* du RCP.

Deux cas de PRCA ont été observés durant les études cliniques avec les ASE, avec détection d'anticorps anti-epoetin. Comme les investigations sur les causes de ces PRCA sont en cours, les autorités européennes considèrent qu'il est important que l'historique des traitements actuels par EPO des patients soit suivi et enregistré avec le nom commercial ou la DCI avec le nom du producteur. Il est aussi recommandé pour tous les ASE que les informations sur le produit comportent la mention du maintien de l'enregistrement des traitements des patients.

Qu'en est-il de la possibilité de substitution et d'interchangeabilité pour les biosimilaires d'EPO ?

La substitution et l'interchangeabilité des biosimilaires ne sont pas du ressort des autorités européennes qui laissent à l'appréciation régionale, c'est-à-dire aux pays membres de l'UE, les règles à mettre en place. En France la substitution par le pharmacien d'un produit de référence par un biosimilaire n'est pas possible car ces produits ne sont pas inscriptibles sur le répertoire des médicaments génériques. Ceci relève de la définition même des biosimilaires.

Pour autant l'interchangeabilité d'un médicament *princeps* par un biosimilaire est possible par le médecin en regard de la liberté de prescription attachée à sa fonction. Celle-ci doit se faire dans le respect des conditions d'autorisation de mise sur le marché et notamment des contre-indications et précautions d'emploi.

Quatre réflexions peuvent guider le médecin dans son approche sur la prescription des biosimilaires et leur interchangeabilité :

- l'immunogénicité potentielle des protéines est connue, les biosimilaires comme les médicaments de référence n'échappent pas au risque de développer chez certains patients cet événement secondaire. Avec les EPO, le risque de développer des anticorps

neutralisant à la fois l'érythropoïétine exogène et endogène est un risque majeur pour le patient. Le suivi des patients est donc particulièrement important et toute baisse du taux d'hémoglobine en cours de traitement préalablement efficace doit faire rechercher la présence d'anticorps et guider la décision d'arrêt du traitement. Il est important d'attirer l'attention sur l'historique médicamenteux du patient et plus particulièrement pour les patients cancéreux avec une hépatite C traitée par l'interféron et la ribavirine chez lesquels le risque de PRCA est majoré ;
- la cible des 12 g/dl doit être impérative pour les patients traités par EPO en cancérologie. Elle permet de mieux maîtriser les évènements thromboemboliques. Il est nécessaire de suivre la vitesse et les valeurs de la remontée du taux d'Hb. Les recommandations en termes de valeurs et de durée guident les arrêts de traitement *(cf. infra)* ;
- La prescription ne peut être faite qu'en nom commercial ou en DCI si celle-ci est suivie du nom du fabricant. Elle facilite et sécurise la traçabilité du traitement ;
- la prescription d'un biosimilaire chez un primo traité s'apparente à la prescription du médicament *princeps*.

Dans toutes les situations, avec l'arrivée des biosimilaires sur le marché des biomédicaments, la traçabilité de tous les produits est essentielle. Elle est recommandée par les autorités européennes et elle est mentionnée dans les informations mises à la disposition du médecin et des patients. Ceci permet de rappeler que tout changement dans le traitement médicamenteux d'un patient implique que celui-ci soit expliqué au patient et que toutes les informations concernant la sécurité d'emploi du médicament doivent être données au patient.

Conclusion

Cinq biosimilaires d'EPO ont été autorisés par l'union européenne après démonstration de leur similarité avec une epoetin α (Eprex®) comme produit de référence dans tous les aspects qualité, sécurité et efficacité. Des plans de gestion et de minimisation des risques ont été mis en place pour compléter la pharmacovigilance de routine et mieux informer les médecins et les patients sur l'utilisation et les précautions à prendre avec ces produits.

La prescription des biosimilaires d'EPO en cancérologie chez les primo traités ressort du même niveau de précaution et de respect de l'AMM que pour les médicaments *princeps*. L'interchangeabilité est un acte de prescription médicale qui doit prendre en compte un certain nombre de précautions pour assurer la sécurité du patient. La

substitution par le pharmacien n'est pas possible. La traçabilité tant des biosimilaires que des médicaments *princeps* est recommandée par les autorités européennes.

Références

1. Groopman JE *et al.* (1999) J Natl Cancer Inst. 91: 1616-34. Health Care Industries Association Inc. (1998)
2. Caro JJ *et al.* (2001) Cancer 91: 2214-21
3. Bohlius J *et al.* (2006) J Natl Cancer Inst. 98 (10): 708-14
4. Bennett CL *et al.* (2008) JAMA 299 (8): 914-24
5. Bohlius J *et al.* (2009) Lancet 373 (9674): 1532-42
6. Newland & Black (2008) Ann Pharmacother 42: 1865-70
7. Henke *et al.* (2006) J Clin Oncol 24: 4708-13

http://livresmedecine.blogspot.com

Biosimilaires : quelques aspects de gestion des coûts et des risques

F. Megerlin

Introduction

L'avènement des « biosimilaires » a suscité trois types d'espérances : celle des « génériqueurs », convoitant un marché important en valeur ; celles des payeurs (assureurs, hôpitaux, patients), espérant des économies significatives ; celles des médecins et pharmaciens, désireux que la concurrence stimule la recherche de solutions thérapeutiques toujours plus performantes (biomédicaments de 2e génération). Ce chapitre propose un aperçu rapide de quelques points clefs des coûts et risques de gestion dans le contexte des biosimilaires européens. Il propose également, sur ce même point, une esquisse de l'approche américaine. Le cadre légal adopté en 2010 aux États-Unis s'inspire en effet largement de la réglementation européenne, mais y ajoute le concept d'*interchangeability*. Ces nuances doivent être comprises ; sans quoi, il sera difficile d'exploiter ultérieurement la littérature scientifique sur les biosimilaires.

Généralités sur la responsabilité de la gestion des coûts

Après avoir été autorisés à entrer sur le marché « unique » européen, les biomédicaments et leurs biosimilaires voient les modalités de leur utilisation déterminées par les États membres. Les questions d'admission au remboursement, de fixation des prix, de réglementation de la prescription et de la dispensation, etc. relèvent de la compétence na-

J.-L. Prugnaud et al., *Les biosimilaires*
© Springer-verlag France, Paris 2011

tionale. Elles ne relèvent pas de la compétence de l'Union européenne. Chaque État possède dès lors ses spécificités, on l'a vu avec la substitution (voir chapitre « Substitution et interchangeabilité »).
Quoi qu'il en soit, le prix à l'achat du médicament biosimilaire n'est qu'une composante de son coût global d'utilisation. Il n'est pas ici question d'entrer dans une revue de littérature étrangère à l'intérêt du lecteur, mais de relever très synthétiquement quelques points clefs non propres à la France.

Les économies réalisées à l'achat des biosimilaires

Quel est le pourcentage de réduction des prix par la concurrence ?

L'expiration des brevets permet l'avènement de la concurrence entre les industriels, et fait espérer la baisse des prix des produits. Pour les génériques de médicaments chimiques, la réduction de prix peut atteindre plus de 80 % du prix pratiqué pour le médicament *princeps*. Il en résulte une très vive concurrence par les prix, d'autant plus que la copie est réputée « identique » à l'original (cela facilite fortement la pénétration du marché). Pour les biosimilaires, la réduction moyenne rapportée en Europe est de l'ordre de 10 % à 30 % du prix du biomédicament de référence. La réduction est donc beaucoup plus faible, même si, selon les caractéristiques des produits et de leur bioproduction, elle peut selon les marchés aller jusqu'à 70 % du prix initial (remise maxima observée au Royaume-Uni pour une EPO).

Comment expliquer que les prix ne soient pas aussi réduits ?

La différence s'explique par la bioproduction : elle exige une haute compétence industrielle, et présente des coûts incompressibles, encore très élevés – en contraste de la fabrication des petites molécules chimiques, aisément caractérisables et reproductibles à l'identique (voir chapitre « Caractéristiques des biosimilaires »). Les coûts de développement d'un biosimilaire sont actuellement de 80 à 120 millions de dollars, en contraste des coûts de développement d'un générique de 0,4 à 2 millions de dollars. Cette différence s'explique aussi par les procédures d'AMM : elles sont plus exigeantes, donc plus coûteuses pour les biosimilaires (environ 2 millions de dollars), que pour les génériques chimiques (environ 0,8 millions de dollars) (*cf.* préambule). La pénétration du/des marchés est également plus coûteuse, du fait des explications appelées par un concept nouveau (la « biosimilarité »), et par les précautions requises. Il s'agit d'un nivellement par le haut, qui explique le faible nombre d'industriels

qualifiés pour s'engager dans les biosimilaires, en contraste de la prolifération des génériqueurs.

Cette moindre remise sur les prix est-elle démotivante ?

Non. La remise appliquée au médicament *princeps* est certes, plus faible pour les biosimilaires que pour les génériques. Mais le pourcentage s'applique à un prix sensiblement plus élevé. Ainsi, par exemple, 30 % de différence de prix pour un traitement de 50 000 dollars annuels représente une économie annuelle de presque 17 000 dollars. L'économie potentielle est donc motivante pour les acheteurs (assureurs, hôpitaux, patients plus ou moins assurés selon les pays), tandis que la marge bénéficiaire demeure significative pour les producteurs en lice. Le marché est dès lors aussi largement animé par la concurrence des prix, même si l'amplitude des prix est plus faible. Les contraintes financières à venir sont par ailleurs un puissant accélérateur de la réflexion.

Quelles sont les stratégies des compétiteurs face à la concurrence ?

La réponse varie selon que les médicaments sont tarifés ou non par l'autorité publique, sont inclus ou non dans les forfaits de soins facturés par les hôpitaux (GHS), etc. Cela dépend des systèmes de santé nationaux et des contextes d'utilisation. En général, les innovateurs ont pour stratégie de diminuer les prix des biomédicaments par anticipation, lorsque le marché va s'ouvrir à la concurrence. Cela réduit l'intérêt des producteurs de biosimilaires (dont la marge se tassera), mais aussi relativise l'intérêt des acheteurs potentiels comme les hôpitaux : en sus du prix d'achat, ceux-ci supportent en effet un coût d'utilisation ou de première(s) année(s) d'utilisation. En outre, lorsque le prix des médicaments n'est pas fixé par une autorité publique, et qu'existe donc une négociation entre acheteur et producteur, la différence de prix entre un biomédicament et son biosimilaire n'est pas nécessairement décisive. Selon les systèmes nationaux, l'acheteur doit en effet considérer le risque que le laboratoire *princeps* auquel il serait infidèle lui fasse des conditions commerciales moins favorables sur d'autres types de produits, etc. Ces pratiques anticompétitives sont illicites mais existent. Dans certains pays, le fait que la concurrence soit possible doit conduire à l'appel d'offres. Cela dépend de la réglementation des achats hospitaliers. D'une façon générale, le pharmacien doit assurer la continuité des approvisionnements et le management des achats. Ce management complexe déterminera pour partie les coûts de production du soin par l'hôpital, et donc l'équilibre financier de ce dernier.

Pourquoi la compétition pour le marché hospitalier est-elle si vive ?

Il faut distinguer selon le statut des médicaments considérés. Selon les pays, ils peuvent être réservés à l'usage hospitalier, ou être soumis à prescription initiale hospitalière, etc. Dans le premier cas, les hôpitaux sont le seul marché existant. Dans le second cas, les hôpitaux sont la clef d'accès au marché ambulatoire, beaucoup plus rémunérateur. Les prix sont des prix au détail non négociables (prix de liste). La concurrence est alors très vive : la prescription hospitalière détermine en effet souvent les prescriptions ultérieures en secteur ambulatoire, pour plusieurs raisons : le patient n'aime pas changer de marque de médicament et expliquer la « similarité » est complexe. Sachant déjà les réticences de certains patients face aux génériques, ces réticences pourraient être accrues face aux biosimilaires. Le patient n'a pas nécessairement de raisons d'en changer si son assurance maladie neutralise les coûts ; le prescripteur doit exercer une surveillance en cas de changement des produits, en proportion du risque rapporté ou allégué (perspective *a priori* dissuasive). Dès lors, les compétiteurs cherchent à être les premiers sur le marché hospitalier en Europe, avec des prix très bas, car le gain véritable sera souvent réalisé sur le marché ambulatoire qui en découle. Mais pénétrer le marché hospitalier suppose pour les biosimilaires le référencement par les organismes compétents, la preuve de l'économie attendue, et met en question, au-delà du prix d'achat de ces produits, le coût réel de leur utilisation pour l'hôpital.

La question du coût d'utilisation des biosimilaires

Pour simplifier, le coût d'utilisation est constitué par l'addition, au prix d'achat, des coûts supportés par l'acheteur et liés aux procédures administratives, logistiques, protocoles cliniques, etc. mis en œuvre. Aussi, tandis que les stratégies de communication des compétiteurs quant aux risques d'utilisation sont dirigées vers les médecins, les stratégies de communication quant aux coûts d'utilisation sont dirigées vers les pharmaciens.

Le schéma ci-dessous est emblématique : au prix d'achat bas du médicament biosimilaire, il ajoute des tranches de coûts d'utilisation. Il suggère que l'intérêt économique du biosimilaire est neutralisé par ces « coûts cachés ». Ce schéma, qui ne s'applique à aucun produit déterminé, invite les utilisateurs tentés par le biosimilaire à se reporter sur un médicament innovant de 2e génération (quand il existe) non encore concurrencé par un biosimilaire. La prétention analytique de ce schéma offre un bon support de réflexion pour une cartographie des surcoûts éventuels.

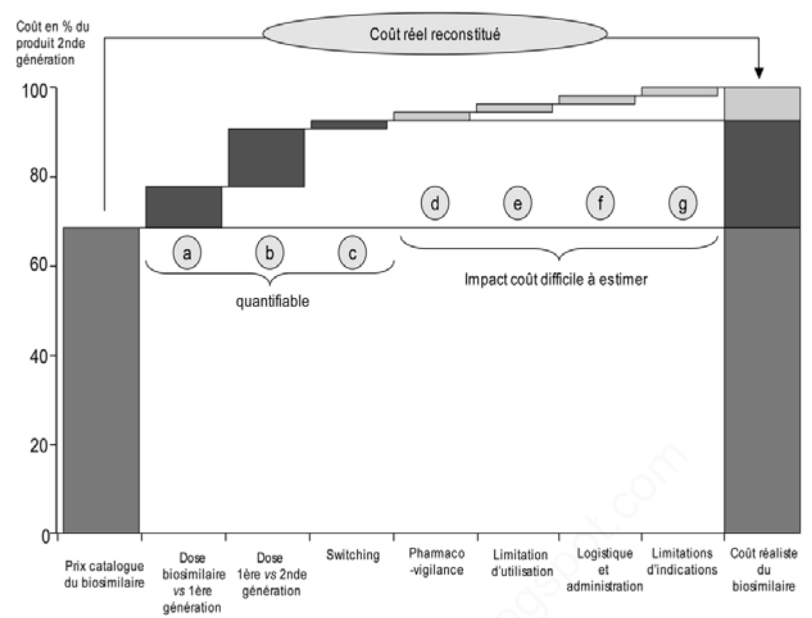


Fig. 1 – Théorie des coûts d'utilisation d'un biosimilaire (d'après T. Bols, JEAHP 2008).

Existe-t-il un coût de non-équivalence des dosages entre le biosimilaire et son biomédicament de référence ?

La première tranche de coûts additionnels (*a*) suggère que, pour obtenir une même quantité d'effet que le biomédicament de référence (1re génération), une quantité supérieure de produit biosimilaire devrait être utilisée, et que cela serait une caractéristique générale des biosimilaires. Certes, des cas de moindre efficacité voire d'inefficacité thérapeutique de biosimilaires comme de biomédicaments ont été rapportés dans la littérature internationale. Mais tous concernaient des produits commercialisés hors de l'Union européenne, probablement jamais évalués au regard de leur efficacité. Le défaut d'équivalence n'est pas concevable pour les biosimilaires autorisés en Europe, compte tenu des critères d'évaluation de l'efficacité clinique imposée avant l'autorisation (voir chapitre « Du concept biosimilaire à l'AMM »). Pour les biosimilaires autorisés en Europe, aucun cas de défaut d'équivalence n'a été rapporté à l'EMA. En conséquence, cette tranche de coût additionnel possède un intérêt documentaire pour des médicaments commercialisés sur des marchés étrangers non ou mal surveillés (et en cas de contrefaçon de biomédicaments de référence) ; mais elle n'a pas de pertinence dans le cadre réglementaire européen.

Existe-t-il un coût de non-équivalence des dosages entre le biosimilaire et un biomédicament de seconde génération ?

La seconde tranche de coût (*b*) suggère que, pour obtenir une même quantité d'effet que le biomédicament de seconde génération, une quantité (ou un équivalent-valeur) supérieure de produit biosimilaire devrait être utilisée. Mais, lorsque cela est vrai (par exemple époïétine vs. darbopoïétine), la même comparaison vaut tout autant entre le produit de 1re génération qui a servi de produit de référence au biosimilaire, et le produit de 2e génération. En fait, le schéma entend inciter à préférer le biomédicament de 2e génération (sous brevet) sur tous ses prédécesseurs. On ne peut affirmer par voie de généralité que l'utilisation du biomédicament de seconde génération revienne moins cher que l'utilisation de celui de 1re génération : cela réclame une analyse par produits, et il faut alors comparer les coûts d'utilisation, pas seulement coût d'utilisation pour le biosimilaire, contre le coût d'achat pour le biomédicament de 2e génération. D'autre part, cela réclamerait au préalable qu'une « seconde génération » soit disponible. Ce n'est pas systématiquement le cas : ainsi, les insulines analogues ne sont pas en soi des biomédicaments de seconde génération ; elles permettent de « nouvelles stratégies » thérapeutiques, mais ne remplacent pas l'insuline elle-même. Tel n'est pas le cas pour les érythropoiétines alpha ou bêta qui peuvent effectivement être « remplacées » par la darbopoïétine. En fin de compte, l'avènement des produits de 2e génération ne signifie pas nécessairement l'abandon des stratégies précédentes utilisant les produits de 1re génération, car les stratégies sont complémentaires.

Existe-t-il un coût spécifique de pharmacovigilance pour les biosimilaires ?

La quatrième tranche de coûts additionnels (*d*) correspond à la pharmacovigilance. Cette tranche est présentée comme difficilement quantifiable. Si l'on entend par pharmacovigilance l'ensemble des règles de vigilance et de notification applicables de façon permanente à tout médicament, son coût s'impose dans l'utilisation tant des biomédicaments que de leurs biosimilaires (le cas de pharmacovigilance Eprex® concernait un produit novateur, voir chapitre « Immunogénicité »). Si, en revanche, l'on entend moins rigoureusement par pharmacovigilance la contribution de l'utilisateur à la mise en œuvre, par le titulaire de l'AMM du bio-similaire, d'un plan de gestion des risques (PGR), alors un tel coût spécifique est indiscutable ; mais il convient de voir s'il est spécifique.

Existe-il un coût de Plan de Gestion du Risque pour les biosimilaires ?

Oui. Le plan de gestion du risque est une composante de l'AMM (voir chapitre « Immunogénicité »). Il est donc impératif à ce titre, et constitue un vrai coût additionnel (temps, compétence clinique et administrative). Son importance dépend du protocole de suivi, et de son échelle d'application dans l'hôpital ou dans le groupe hospitalier considéré, sachant que le plan est conduit dans toute l'Union européenne. Mais ce qui est ici important est que ce coût additionnel de PGR n'est pas propre aux biosimilaires : les biomédicaments innovants doivent également faire l'objet d'un PGR, désormais obligatoirement inclus dans leur propre AMM. Le PGR s'applique tout autant aux biomédicaments de seconde génération, et constitue un coût d'utilisation, etc. qui s'ajoute au prix d'achat. D'autre part, ce coût est temporaire, puisqu'il peut disparaître au fil de l'évolution du PGR et de la maîtrise des facteurs de risques initialement identifiés. En conséquence, cette tranche de coût additionnel est légitime ; mais elle est temporaire, n'est pas spécifique aux biosimilaires, et n'est pas proportionnelle à un prix de produit.

Existe-il un coût de switching *d'un biomédicament vers son biosimilaire ?*

La troisième tranche de coût (*c*) est présentée dans le graphique comme exprimant un coût quantifiable de *switching*, qui désigne un changement de traitement (voir chapitre « Substitution et interchangeabilité »). L'éventualité d'un *switch* doit être considérée dans les deux sens : du biomédicament de référence au biosimilaire, et inversement en cas, par exemple, de rupture ou de changement d'approvisionnement. Cela appelle plusieurs réflexions. Si la surveillance d'un éventuel *switch* s'impose, le *switching* est déconseillé, car il augmenterait le risque immunogène. Il s'agit là non d'une certitude scientifique, mais d'une hypothèse hautement plausible, qui ne serait vérifiable qu'avec des essais non éthiques : la nouvelle molécule n'est pas nécessairement en soi plus immunogène que sa référence, mais le *switch* est de nature à déséquilibrer, par exposition successive et alternée à des molécules similaires mais non strictement identiques, la tolérance à la molécule de référence, progressivement installée chez le patient. Il n'est donc pas conseillé, que ce soit dans un sens ou dans l'autre. En conséquence, ce coût de *switching* ne saurait figurer sur le schéma à titre systématique et permanent, comme le suggère la tranche (*c*). L'enjeu qui en découle, pour les producteurs en concurrence, est la prescription de leur produit en première intention. Cet enjeu a d'ailleurs été renforcé aux États-Unis, on le verra.

Existe-t-il des coûts liés à une restriction d'utilisation des biosimilaires ?

Les 5e et 7e tranches de coût (*e* et *g*) suggèrent de façon générale des limitations quant à l'utilisation, et des restrictions quant aux indications autorisées. Qu'en est-il ? Une biomolécule peut présenter plusieurs indications thérapeutiques, plusieurs modalités d'administration (par exemple l'injection s.c ou i.v pour la même voie parentérale) et une plus ou moins grande complexité pharmacologique. Pour un candidat biosimilaire, cela fait que, lorsque les données d'efficacité et/ou de sécurité ne sont pas extrapolables d'une indication étudiée à une autre non étudiée, ou d'une modalité d'administration à une autre, des données complémentaires sont requises de la part de l'industriel qui le développe (voir chapitre « Du concept biosimilaire à l'AMM »). En matière d'EPO par exemple, on peut extrapoler des données de sécurité (immunogénicité) de la voie s.c à la voie i.v, mais non l'inverse ; en revanche, dès lors que la sécurité et l'efficacité d'un biosimilaire d'une EPO sont prouvées chez des patients insuffisants rénaux chroniques, ce biosimilaire peut être utilisé dans d'autres indications. La situation est encore plus complexe lorsque plusieurs indications sont revendiquées pour une même molécule capable d'interagir sur plusieurs récepteurs (anti TNF, anti-B Cell, anti-VEGF, etc.). Si, par hypothèse, un industriel n'entend pas supporter ces études complémentaires compte tenu de la structure du marché qu'il convoite, alors l'utilisation de son biosimilaire sera nécessairement restreinte aux seules indications et modalités démontrées, dûment justifiées ou régulièrement extrapolées. Cette restriction éventuelle doit impérativement figurer dans le résumé des caractéristiques du produit comme dans sa notice. Dans une structure de soins, une telle restriction peut alors imposer le référencement de plusieurs produits certes « similaires » mais dont, par hypothèse, les indications ou modalités d'administration seraient différenciées. Ce référencement multiple peut induire des coûts de gestion ou inversement des économies d'échelle, selon les besoins cliniques plus ou moins spécialisés, selon le volume des achats éventuellement groupés, et selon les prix obtenus (les modalités de négociation ou de tarification étant variables selon les pays). Si donc, au regard de la réglementation européenne, certains biosimilaires peuvent être concernés par des restrictions d'utilisation, ces dernières ne sont pas systématiques. Lorsqu'elles existent, elles n'induisent pas nécessairement de surcoût pour la structure de soins. Tout dépend du management pharmaceutique des stratégies d'achat, discipline à part entière, qui requiert une expertise scientifique élevée et une bonne coordination avec les médecins. Ces éventuelles restrictions mettent naturellement aussi en exergue la qualité de la prescription, de la dispensation et de l'administration, comme pour tous les médicaments.

Existe-t-il des coûts liés à la logistique et l'administration des biosimilaires ?

La sixième tranche de coûts (*f*) le suggère à juste titre. La gestion de références nouvelles et les contraintes d'allotissement selon le mode d'achat des produits, sont de vrais coûts potentiels. Mais ils varient selon l'organisation des structures de soin ; il est artificiel de les représenter en pourcentage du prix d'un produit, de surcroît non déterminé. En outre, la même question se pose pour les biomédicaments de seconde génération.

Conclusion

Ce schéma invite à juste titre à une cartographie des coûts spécifiques qui s'ajoutent au prix d'achat des produits. Est-ce au point de neutraliser l'économie attendue ? Dans les batailles de communication, ce coût est majoré par les producteurs de biomédicaments, et minoré par les producteurs de biosimilaires (avec les mêmes excès de part et d'autre). En fait, le raisonnement ne peut s'accommoder de ces généralités : il devrait rigoureusement relever d'une approche médicament par médicament qui intègre l'ensemble des coûts d'utilisation, sur la base d'études comparées par les compétiteurs. Mais aucun ne se presse de fournir de telles études rigoureusement documentées.
En toute hypothèse, la gestion du risque pour le patient est une priorité et un coût non négociables. En quels termes ?

Généralités sur la responsabilité de la gestion des risques

Si le concept de biosimilarité n'est pas également reçu dans le monde, et si cela conduit à la détection sur des marchés non européen de produits (biomédicaments et biosimilaires) douteux voire dangereux, le cadre européen d'autorisation des biosimilaires garantit un niveau élevé de qualité et de sécurité de ces produits. À ce jour, aucun incident n'a été rapporté concernant des biosimilaires autorisés. La responsabilité du titulaire de l'AMM appelle des développements techniques sans originalité : les responsabilités industrielles obéissent aux mêmes règles, que le produit soit un biomédicament ou un biosimilaire. Nous nous intéresserons donc plus à la question de l'éventuelle responsabilité spécifique du professionnel de santé, en tant qu'utilisateur du biosimilaire. Cette section examine l'approche française, avant d'évoquer l'approche américaine.

L'approche de la question en France

Existe-t-il une responsabilité juridique spécifique aux biosimilaires ?

Non. Les industriels et professionnels de santé sont confrontés aux mêmes cas légaux de responsabilité que pour tous les autres médicaments, en cas de dommage imputable à un défaut de produit ou à une faute. Pour ce qui les concerne, les professionnels de santé sont essentiellement responsables en cas de faute professionnelle; ils ne sont responsables d'un défaut du produit que si le producteur en est inconnu (la loi a été changée en 2006). En l'absence de défaut ou de faute, la solidarité nationale est activée au titre du « risque développement » ou de l'« aléa thérapeutique », pour réparer un éventuel dommage. Rappelons ici que l'effet indésirable d'un médicament n'est pas un « défaut » de celui-ci, dès lors que cet effet potentiel est signalé de façon claire et précise sur la notice: le consentement du patient est ainsi éclairé quant au rapport bénéfice/risque (sachant que cela ne libère pas le professionnel de santé de son obligation propre d'information et de pédagogie). Il en résulte que les producteurs de biomédicaments et de leurs biosimilaires prennent le soin d'une information exhaustive *sur les notices mêmes*. En effet, le fait de signaler un risque dans le seul RCP (Résumé des caractéristiques du produit), lequel est peu ou pas accessible au patient, ne peut exonérer l'industriel de sa responsabilité (*cf.* l'affaire du vaccin hépatite B). Tous les industriels sont soumis à l'obligation permanente de pharmacovigilance, d'alerte sanitaire, de retrait de lots éventuels, et d'actualisation des notices: c'est le droit commun qui s'applique.

Existe-t-il des fautes professionnelles spécifiques dans le contexte des biosimilaires ?

Cette question est liée à une autre: les professionnels de santé ont-ils des obligations spécifiques dans le contexte des biosimilaires ? Sauf précautions ou restrictions particulières dans l'AMM, la réglementation de l'utilisation clinique relève de la compétence nationale. En France, il n'existe pas de réglementation spécifique quant à l'utilisation des biosimilaires. Mais les biosimilaires ne sont pas inscrits dans le répertoire des génériques. Cela interdit de fait leur substitution (voir chapitre « Substitution et interchangeabilité »). Des sociétés savantes ont émis des recommandations sur l'utilisation des biosimilaires. Ce type de recommandation atteste d'une forme élevée de consensus d'experts sur un état des connaissances. Si elles ne s'imposent pas en vertu d'une norme, ces recommandations n'en expriment pas moins un « état de l'art »,

source d'une obligation de moyens latente pour les professionnels. Il convient donc de s' intéresser à leur contenu et portée.

L'ignorance de recommandations d'une société savante peut-elle constituer une faute ?

Sur le plan théorique, le fait que des recommandations soient spontanément publiées par une société savante ne leur confère pas de portée normative. Mais de telles recommandations peuvent définir des moyens utiles voire nécessaires à la sécurité/efficacité du soin, en cas notamment de retard ou silence de sources publiques par exemple. Or, outre son application clinique, l'« état de l'art » ainsi objectivé peut trouver une application juridictionnelle : en cas de réalisation d'un dommage évitable ou réductible par le respect des recommandations, une juridiction pourrait considérer que leur ignorance par le professionnel de santé constitue un manquement à une « obligation de moyens » latente, car ce professionnel est censé actualiser ses connaissances scientifiques.

Quel est le contenu des recommandations en matière de biosimilaires ?

Toujours à titre méthodologique, on citera ici par exemple les recommandations émanant de la Société de Néphrologie, de la Société Francophone de Dialyse et de la Société de Néphrologie Pédiatrique (2008). Il convient en premier lieu d'en rappeler le contenu, sous forme de tableau de synthèse.
On retrouvera la justification de la traçabilité totale et la question de la consitution de la sérothèque dans les chapitres précédents. Rappelons que ce qui nous intéresse ici est que, dès lors qu'existe une

Tableau I – Synthèse des recommandations savantes

Utilisation initiale d'un biosimilaire	Substitution d'un produit novateur par un biosimilaire
	La substitution d'un produit novateur par un biosimilaire nécessite une nouvelle ordonnance rédigée par un médecin habilité.
La traçabilité d'un biosimilaire doit être assurée au moment de l'injection	La traçabilité d'un biosimilaire doit être assurée au moment de l'injection
Mise en place d'un dossier individuel de suivi de prescription mis à jour par le prescripteur	Mise en place d'un dossier individuel de suivi de prescription mis à jour par le prescripteur
Déclaration de façon exhaustive des effets secondaires observés	Déclaration de façon exhaustive des effets secondaires observés
Constitution d'une sérothèque	Constitution d'une sérothèque

procédure optimisant la gestion du risque, elle s'incorpore à l'état des connaissances scientifiques et techniques. Bien que de source non normative, cette procédure devient virtuellement opposable aux cliniciens devant le juge saisi, qu'il soit civil (soins en secteur privé) ou administratif (soins en secteur public).

Ces recommandations sont-elles exhaustives et spécifiques aux biosimilaires ?

Non. Les recommandations sont toujours un état provisoire des connaissances et des concepts. Elles ne prétendent pas exprimer un algorithme décisionnel complet, car la pratique doit intégrer toutes les contraintes normatives : l'application d'un éventuel PGR pour une période déterminée ; l'obligation d'information du patient sur le bénéfice/risque et sur l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques ; l'obligation de recueil de son consentement éclairé sur cette base, etc. Il convient de souligner que, même si tel n'était pas leur objet, ces recommandations (et règles) valent en toute rigueur pour tous les biomédicaments et pas seulement pour les biosimilaires. Les risques sont parfaitement extrapolables entre ces deux catégories de produits (variabilité potentielle entre sites de production voire entre lots, changement ou rupture d'approvisionnement, potentiel immunogène inhérent au produit, à la durée du traitement ou à la tolérance du patient). Cette gestion du risque devrait donc rationnellement être systématisée et étendue aux biomédicaments autant qu'à leurs biosimilaires. La même réflexion vaut lorsque l'on considère que la constitution d'une sérothèque s'impose. Rappelons en effet que la réflexion sur le risque et sa généralisation sont nées de l'expérience des biomédicaments et non des biosimilaires (*cf.* l'affaire Eprex®). Cela conduit nécessairement à développer le tableau en lui insérant une 3e colonne, comme suit (Tableau II).

Conclusion

Les cas et régimes légaux de responsabilité sont les mêmes pour la prescription et la dispensation de tous les biomédicaments, qu'ils soient novateurs ou biosimilaires. Mais la communication asymétrique sur le risque inhérent à toute biomolécule conduit à focaliser l'attention sur les biosimilaires. Elle met en exergue l'application spécifique de mesures de suivi, et dirige ainsi l'attention voire l'inquiétude des patients et cliniciens. Or, cette asymétrie ne doit pas conduire à ignorer la nécessité de la traçabilité totale et de la vigilance dans l'emploi de tout biomédicament.

Tableau II – Extension nécessaire des recommandations savantes

Utilisation initiale d'un biosimilaire	Substitution d'un biomédicament par un biosimilaire (et inversement)	Utilisation initiale d'un biomédicament
	La substitution d'un produit novateur par un biosimilaire (*ou l'inverse !*) nécessite une nouvelle ordonnance rédigée par un médecin habilité.	
La traçabilité d'un biosimilaire doit être assurée au moment de l'injection	La traçabilité d'un biosimilaire doit être assurée au moment de l'injection	La traçabilité d'un biomédicament doit être assurée au moment de l'injection
Mise en place d'un dossier individuel de suivi de prescription mis à jour par le prescripteur	Mise en place d'un dossier individuel de suivi de prescription mis à jour par le prescripteur	Mise en place d'un dossier individuel de suivi de prescription mis à jour par le prescripteur
Déclaration de façon exhaustive des effets secondaires observés	Déclaration de façon exhaustive des effets secondaires observés	Déclaration de façon exhaustive des effets secondaires observés
Constitution d'une sérothèque	Constitution d'une sérothèque	Constitution d'une sérothèque

Les risques précités peuvent affecter tous ces produits d'origine biologique, indifféremment quant au temps de présence de leur marque commerciale sur le marché.

L'approche américaine

La gestion du risque a mis en exergue une question majeure : celle de la dénomination des substances d'origine biologique, et le suivi de traitements utilisant des produits de lots, de sites de production ou de marques différents. Après le rappel des éléments généraux de la réflexion, on verra la solution retenue aux États-Unis en 2010.

Sous-division A. Le problème général de la dénomination des produits

Qu'est-ce que la dénomination commune internationale (DCI) des substances ?

La dénomination commune internationale répond au besoin d'une nomenclature scientifique des molécules, qui les identifie de façon univoque et neutre au plan international. En anglais, le sy-

nonyme de DCI est INN *(International Non-proprietary Name)*. Ce nom scientifique de la molécule est attribué par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Il est bien distinct de la marque commerciale (appelée « dénomination spéciale » dans le domaine pharmaceutique) choisie par le producteur. Dès lors que la molécule cesse d'être protégée par un brevet, la DCI peut être utilisée par l'ensemble des producteurs en concurrence sur le marché en association avec leur marque. L'emploi de la même DCI, qui constate l'identité de classification scientifique, est un élément clef pour la pénétration des marchés : elle détermine la prescription par le médecin, et parfois autorise la substitution « automatique » par le pharmacien (comme au Royaume-Uni). Mais le problème est que porter une même DCI n'a pas la même signification dans le domaine des molécules chimiques (où l'on peut affirmer l'identité des molécules), et le domaine des molécules biologiques (où l'on ne peut en affirmer que la similarité).

Les biosimilaires portent-ils la même DCI que leur produit de référence ?

L'attribution de la DCI relève de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Au plan européen, l'Agence européenne du médicament se contentera d'autoriser ou non le produit sous la DCI qui aura été déposée par le candidat. Il en résulte que, dès lors que la biosimilarité est démontrée (voir chapitre « Du concept biosimilaire à l'AMM »), le biosimilaire peut porter la même DCI que le produit de référence, mais aucune obligation ne lui est faite en ce sens. Il s'agit là d'une option du producteur de biosimilaires, qui relève de sa stratégie sur le marché : certains veulent mettre en exergue la biosimilarité en portant la même DCI (ex : plusieurs EPO concurrentes sont ainsi commercialisées sous la même DCI « EPO Alpha »). D'autres souhaitent au contraire singulariser leur produit, et demanderont l'AMM sous une DCI distincte de celle du produit de référence (ex : un biosimilaire porte la DCI « EPO Zeta », alors que son produit de référence a pour DCI « EPO Alpha »). Cette option est légale au regard de la réglementation européenne des biosimilaires dans la mesure où les éléments constitutifs de la « preuve de similarité » au sens de la réglementation de l'AMM biosimilaires, ne sont pas identiques à ceux pris en compte par l'OMS pour allouer une DCI, à la demande du porteur de la molécule considérée.

Existe-t-il alors une réglementation nationale de l'usage des DCI ?

Non. Dès lors que les conditions d'AMM centralisées sont satisfaites et que l'autorisation est octroyée par l'Agence européenne selon les termes du dossier de candidature, les organismes nationaux n'ont

pas compétence sur l'utilisation de telle ou telle DCI. Mais, comme une DCI identique peut dans certains pays induire une substitution non surveillée, certains États membres de l'Union recommandent de prescrire les biomédicaments sous leur nom de marque, plutôt que sous leur DCI. C'est le cas au Royaume-Uni, à l'initiative de la MHRA *(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)*. En France, la question se pose dans des termes différents. Les médicaments y sont généralement prescrits sous leur nom de marque. En outre et surtout, les biosimilaires ne figurent pas sur le répertoire de produits dont la substitution est, en ville, autorisée au pharmacien (voir chapitre « Substitution et interchangeabilité »). Ainsi, le fait qu'un produit de référence et son biosimilaire portent une même DCI n'automatise pas la substitution en France (cela est aussi valable pour les molécules chimiques non inscrites au répertoire des génériques).

N'existe-t-il pas une réglementation internationale spécifique des DCI en la matière ?

Non, pas actuellement. La question est en discussion à l'Organisation mondiale de la santé, qui a seule autorité sur le système de DCI. Plusieurs thèses s'y affrontent : les producteurs des biomédicaments concurrencés soutiennent que chaque médicament d'origine biologique devrait porter sa propre DCI (ce qui fragmenterait le marché, et renchérirait sa pénétration). En contraste, les producteurs de biosimilaires soutiennent que leurs produits devraient pouvoir porter la même DCI que les produits de référence (ce qui les banaliserait, et faciliterait leur diffusion sur le marché). Le problème est que, dans la première hypothèse, le fait d'attribuer des DCI distinctes au produit de référence et à chacun de ses biosimilaires (afin de reconnaître l'origine de la molécule) ferait dégénérer le système INN *(International Non-Proprietary Name)* en un système IPN *(International Proprietary Name)* – à l'opposé de sa vocation de classification scientifique neutre. Dans la seconde hypothèse, l'octroi d'une même DCI à un biomédicament et à ses biosimilaires ne répond pas aux impératifs de la pharmacovigilance, qui exige en la matière des éléments de traçabilité très précis (voir chapitre « Substitution et interchangeabilité »). D'autres solutions doivent donc être trouvées pour la classification des substances biologiques, qui ne sont pas des substances chimiques.

Sous-division B. La solution retenue aux États-Unis

La réglementation des biosimilaires aux États-Unis

En 2010, les États-Unis ont adopté un cadre législatif général d'approbation des biosimilaires; ses aspects « appliqués » devront être développés par la *Federal Drug Administration* (équivalent américain de l'*European Medicine Agency)*. Pour une large partie, la réglementation américaine a repris la définition et l'approche de la biosimilarité telle que retenue par l' Union européenne. Mais, alors que la réglementation européenne n'était pas entrée dans le débat de l' utilisation clinique, notamment en ce qui concerne la substitution (voir chapitre « Substitution et interchangeabilité »), la réglementation américaine a entendu traiter la question: elle a pris position sur la dénomination des substances, enjeu fondamental dans la prescription, la dispensation, la substitution et la traçabilité des produits. Or, comme on vient de le voir, le contexte est délicat: bien que les solutions actuelles quant à la dénomination des substances biologiques ne soient pas satisfaisantes, la compétence internationale de l'OMS en matière de classification ne peut être contestée.

Comment les États-Unis ont-ils contourné le problème international ?

L'approche a été très habile: sous réserve d'une interprétation plus précise, qui sera donnée dans les *guidelines* que la FDA (Food and Drug Administration) doit produire, la législation américaine subordonne implicitement le droit, pour le biosimilaire, de revendiquer la même DCI que le produit de référence, à la satisfaction d'une exigence spécifique. Si l'industriel souhaite revendiquer la même DCI, il doit, en sus de la démonstration de biosimilarité, démontrer l'« interchangeabilité » de son produit avec le produit de référence. Il ne s'agit pas là simplement d'une qualité complémentaire du produit, mais d'un statut juridique distinct (la section porte en effet pour titre « (k) *Licensure of Biological Products as Biosimilar or Interchangeable* »). La preuve d'*interchangeability* ouvre le droit à la désignation du biosimilaire par la même DCI que le produit de référence, le droit à la substitution à l'initiative du pharmacien sans intervention du prescripteur, et enfin le droit à une protection additionnelle supplémentaire minimale de douze mois des données, pour le premier biosimilaire dont l'*interchangeability* aura été prouvée, (cela afin de « récompenser » cet effort du développeur).

Comment est établie l'*interchangeability* selon la réglementation américaine ?

L'interchangeabilité résulte de la preuve scientifique appréciée par la FDA, que pour un produit administré plus d'une fois à un individu, il n'y a pas plus de risque, en termes de sécurité ou d'efficacité, d'alterner ou *switcher* le biosimilaire et le produit de référence, que d'utiliser le produit de référence sans alternance ou *switch*[1]. Cette exigence est très louable dans son intention de sécurité ; mais la démonstration est, en l'état des connaissances scientifiques et des technologies disponibles, quasi impossible, sauf pour les molécules les moins complexes. Or, cela fait peu de candidats potentiels en l'état, hors l'insuline pour le traitement du diabète, qui constitue un marché à potentiel d'économies considérable aux États-Unis.

Quelles sont les conséquences, pour les compétiteurs biosimilaires en présence, de l'absence d'*interchangeability* ?

Leurs produits devront posséder des DCI distinctes. Cela impose de fait aux producteurs de biosimilaires une stratégie de pénétration de marché équivalente à celle d'un produit nouveau. La concurrence par la voie de la substitution est par ailleurs fermée, puisqu'elle suppose une prescription médicale. En outre, les coûts et les délais requis pour la démonstration d'interchangeabilité rendent improbable l'intérêt ultérieur, pour un producteur de biosimilaires, de changer la DCI d'un produit qu'il commercialise déjà. Cela devrait conduire à ce que, en dehors des exceptions précitées, les produits de référence et leurs biosimilaires portent durablement des DCI distinctes aux États-Unis. D'un autre côté, la concurrence par les prix s'en trouvera sans aucun doute intensifiée, les producteurs de biosimilaires s'appuyant sur un concept marketing plus simple ne cherchant pas à entrer dans l'explication trop complexe des conditions de la substitution en droit américain. Pour regagner les parts de marché perdues, les producteurs des produits de référence devront, selon la logique

1 "(4) SAFETY STANDARDS FOR DETERMINING INTERCHANGEABILITY. — Upon review of an application submitted under this subsection or any supplement to such application, the Secretary shall determine the biological product to be interchangeable with the reference product if the Secretary determines that the information submitted in the application (or a supplement to such application) is sufficient to show that — "(A) the biological product — "(i) is biosimilar to the reference product ; and "(ii) can be expected to produce the same clinical result as the reference product in any given patient ; and "(B) for a biological product that is administered more than once to an individual, the risk in terms of safety or diminished efficacy of alternating or switching between use of the biological product and the reference product is not greater than the risk of using the reference product without such alternation or switch.

de la réglementation, prouver l'interchangeabilité de ceux-ci avec les biosimilaires prescrits en première intention.

Quelles sont les conséquences, pour les professionnels de santé américains, de l'absence d'*interchangeability* ?

La formulation des textes qualifie implicitement un risque : en l'absence de preuve d'interchangeabilité, il y a « défaut d'interchangeabilité ». Compte tenu des mœurs judiciaires américaines, cela rend douteux que les médecins prennent le risque de substituer des produits « non interchangeables », et que les payeurs prennent le risque de les y inciter. En conséquence, les patients traités avant l'arrivée des biosimilaires le resteront à coût du produit novateur (une autre conséquence logique de la réglementation américaine étant qu'il ne sera pas possible d'importer aux États-Unis des biosimilaires qui auraient été autorisés en Europe sous la même DCI que le produit de référence : ils devront changer l'INN de la molécule lors de la présentation du dossier à la FDA). En revanche, les patients américains naïfs seront, quant à eux, très probablement traités à coût de produit biosimilaire. Qu'importe en effet ici la « non-interchangeabilité » puisqu'il s'agit d'une première prescription, et que la substitution ultérieure vers un produit plus coûteux est, hors hypothèse de rupture d'approvisionnement du biosimilaire, très improbable.

Conclusion

Les divergences d'approches européenne et américaine mettent en exergue les enjeux juridiques et économiques de la réflexion. Elles imposent de différencier nettement la notion d'interchangeabilité selon son contexte d'emploi. Si la réglementation américaine rend la substitution improbable, elle peut en revanche intensifier la concurrence par les prix. L'importance du reste à charge aux frais du patient (plus ou moins bien assuré, en contraste du patient français) confère en effet aux prescripteurs américains une responsabilité sociale importante. Dans ce contexte de financement des soins – comme dans tout autre contexte national qui serait frappé par la nécessité de hiérarchiser les priorités, l'arrivée de la seconde génération de biomédicaments ne pourra enrayer la progression des biosimilaires qu'à la condition d'une preuve d'amélioration du service médical rendu sur un terrain de nature à convaincre les payeurs, dont potentiellement le patient, et non seulement les cliniciens.

Pour en savoir plus

- Overview of comments received on the Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008) Janvier 2011
- EMEA Workshop on Biosimilar Monoclonal Antibodies, 2 July 2009 – Session 3
- Biotech Come To Age, Health Affairs 25(2006):1202-1309
- Schellenkens H (2009) Biosimilar therapeutics – what do we need to consider ? Nephr. Diag. Trans. 2:i27-i36
- Pisani J, Bonduelle Y (2008) Opportunities and Barriers in the Biosimilar Market : Evolution or Revolution for Generics Companies ? PWC London
- Thompson Pharma's Red Book 2007
- Bols T (2008) Biosimilar in Clinical Practice – the Challenges for Hospital Pharmacists, Journal of European Association of Hospital Pharmacists, vol 14 2: 33-34
- Bols T, Biosimilars in Europe : from approval to clinical practice, Washington University, WDC, sept. 2008
- European Generic Medicine Association Handbook for biosimilars www.bogin.nl/files/ega_biosmilarshandbook.pdf
- Biosimilars Series: Stakeholder Analysis A Panoramic View of the Emerging Biosimilars Landscape (2008), DATA MONITOR DMHC 2426
- Cornes P (2011) The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine, Oncologie, Springer-Verlag. DOI 10.1007/S10269-011-2017-9

http://livresmedecine.blogspot.com

Postface
Point de vue : les défis des biosimilaires

À la lecture attentive des chapitres de cet ouvrage, le lecteur aura vite compris que certaines hypothèses et règles concernant les biosimilaires, au cas par cas, ne sont pas faciles à prouver. Par exemple, jusqu'à quel point peut-on extrapoler les données d'une indication clinique à une autre ? En d'autres mots, si pour un biosimilaire une seule indication clinique principale a été étudiée, peut-on conclure à son efficacité dans une autre indication clinique autorisée du médicament de référence, en l'absence de données sur le nouveau biosimilaire ? Actuellement, l'approche réglementaire de ce problème exige une justification de l'efficacité et de l'innocuité du biosimilaire ou, si nécessaire, des preuves séparées pour chaque indication revendiquée. Cela implique qu'il faut obtenir des données, sauf justification contraire. Cet état de choses ne changera probablement pas dans le futur, mais de nombreux produits à venir, qui pourraient éventuellement être reconnus comme biosimilaires, nécessiteront une discussion sur l'un des aspects fondamentaux, à savoir, est-ce que ce sont les mêmes mécanismes d'action ou le(s) même(s) récepteur(s) qui sont concernés pour toutes les indications cliniques ? Cet aspect peut s'avérer difficile à prouver dans le cas de certains composés ; par exemple, ceux qui agissent sur les réseaux de cytokines complexes, dans les maladies dont la pathogenèse n'est pas encore clairement définie, ou lorsqu'il s'agit d'agents biologiques dont le mécanisme d'action n'est pas bien compris. L'extrapolation de l'innocuité est liée à cette interrogation : si l'on accepte que les données de l'efficacité pour une indication clinique donnée sont suffisamment fiables pour conclure à l'efficacité du biosimilaire pour d'autres indications (comme pour le médicament de référence), peut-on être suffisamment assuré que le profil d'innocuité soit semblable ? Peut-on extrapoler l'innocuité ? Sur ce point, on peut éventuellement, au cas par cas, utiliser l'outil de pharmacovigilance et étudier l'aspect de

sécurité dans les différentes indications cliniques, une fois obtenue l'autorisation du biosimilaire. Toutefois, une autre question reste en suspens : si réellement l'instance réglementaire acceptait de telles extrapolations basées sur des preuves scientifiques, est-ce que le médecin traitant serait disposé à accepter et à utiliser un biosimilaire pour toutes ses indications cliniques, en particulier celles qui sont cruciales, telles les thérapies anticancéreuses ? Sur un plan scientifique, cela est envisageable, car dans le cas contraire le biosimilaire n'obtiendrait pas l'autorisation pour une telle indication. Cependant, la perception du public est parfois différente. C'est pourquoi il est impératif que le clinicien sache ce qu'est le biosimilaire et comment il a été développé.

La question déjà discutée dans l'avant-propos de cet ouvrage est liée à ce défi : si le modèle expérimental le plus sensible est une indication clinique précise et un critère d'évaluation particulier, alors la population étudiée n'est peut-être pas une population incluant les patients les plus sévèrement atteints, ou bien la présentation clinique n'est peut-être pas la plus représentative de la pathologie concernée. Dans ce cas la biosimilarité sera-t-elle établie ? Pourra-t-on accepter l'hypothèse que le biosimilaire sera aussi efficace (et sans danger) pour des scénarios cliniques plus complexes ; par exemple chez des patients ayant suivi un prétraitement lourd ou ceux qui sont à un stade plus avancé de la maladie ? Actuellement, ce point est aussi sujet à débat et, sur le plan scientifique, aucune décision claire n'a été prise sur ce qui doit prévaloir : la plus haute probabilité d'établir la biosimilarité, ou bien le meilleur moyen d'établir que le biosimilaire agisse aussi dans les scénarios cliniques les plus complexes, avec un risque possible que les données soient moins concluantes au vu des nombreux facteurs confondants.

Sommes-nous trop pointilleux ?

Un autre défi effectivement intéressant est le changement de perception vis-à-vis de l'aptitude des méthodes d'analyse physicochimiques et biologiques de pointe à détecter d'éventuelles différences. Auparavant, la question était : « les méthodes sont-elles assez sensibles ? » et maintenant elle devient, pour certaines d'entre elles, « quelle est la signification de ces différences ? » ; en effet, certaines méthodes ont acquis un degré de sensibilité élevé, mais la science, sur certains aspects, n'est pas assez avancée pour prédire ou estimer l'impact clinique (si toutefois il y en a un) des différences mesurées. Cela augmentera certainement la charge qui pèse sur les études comparatives non cliniques et cliniques. Mais qu'arrivera-t-il, dans

le cas des essais non cliniques si, dans un tel scénario, le seul modèle animal pertinent (c.-à-d. le modèle pour lequel le biosimilaire est pharmacologiquement actif par l'expression du récepteur ou d'un épitope, dans le cas d'anticorps monoclonaux) est un primate non humain ? Une étude comparative toxicologique complète, conçue pour rechercher des différences de toxicité, peut nécessiter un grand nombre d'animaux. Cela est non seulement onéreux, mais peut aussi poser des questions d'éthique. De plus, l'étude devra-t-elle être axée sur la toxicité-cible (*on-target*), c'est-à-dire l'activité pharmacologique ? Dans ce cas, il faudra exiger un modèle animal pertinent. Ou devra-t-elle être axée sur la toxicité non cible (*off-target*) ? Pourrait-on utiliser des espèces non pertinentes, par exemple pour tester les impuretés à la recherche d'effets secondaires fâcheux ? Cela représentera certainement une révolution conceptuelle, car les données d'espèces non pertinentes ne sont généralement pas requises pour les médicaments biologiques. Il faudrait alors peut-être se concentrer sur les essais cliniques, et l'on reviendrait à la question de savoir jusqu'où peut-on accepter les extrapolations à d'autres indications cliniques, au cas où il y aurait moins de données non cliniques.

Des défis – pas toujours scientifiques

Bien que posant des défis, plusieurs points peuvent heureusement être résolus par des données solides et des preuves scientifiques garanties. Cependant, certaines questions sont plus liées à la perception d'un biosimilaire – qu'elle soit justifiée ou non – au sein de la communauté scientifique. Essayer d'expliquer certaines perceptions, par exemple que les biosimilaires seraient « moins sûrs parce que moins bien testés » est hors du propos de l'auteur. Le lecteur de cet ouvrage sera maintenant certainement à même d'apprécier la complexité de la question et de comprendre que les standards qui régissent les « vrais biosimilaires » sont de niveau très élevé. Mais il y a effectivement des préoccupations émergentes, du moins parmi les instances réglementaires de l'UE, sur l'utilisation inappropriée du terme « biosimilaire » et sur les implications cliniques possibles qui en découlent. Par exemple, lors d'une récente conférence, un médecin prit la parole pour exprimer ses doutes sur les biosimilaires, vu qu'ils peuvent même ne pas contenir de principes actifs – dans ce cas, le terme « biosimilaire » fut vraisemblablement employé de façon inappropriée car ce collègue se référait aux « contrefaçons médicamenteuses » (donnant délibérément et frauduleusement de fausses informations sur l'identité et/ou la source) et non pas aux « médicaments biosimilaires ». Le fait que plusieurs termes différents aient

émergé sur le plan international pour les « copies de biopharmaceutiques » (comme par exemple les « biosimilaires » dans l'Union européenne, les « produits biologiques de suite », les « produits biologiques ultérieurs », les « produits biologiques pseudo marques », les « biogénériques », les « protéines non innovatrices » ou les « protéines de 2e génération ») ne facilite certainement pas les choses. Les lecteurs de cet ouvrage seront maintenant à même de comprendre ce que le terme « biosimilaire » signifie exactement.

Un regard vers le futur

Vraisemblablement, le développement continu du cadre réglementaire du biosimilaire vers des molécules plus complexes posera de nombreuses questions, qui vont au-delà de la question de la faisabilité du développement des produits biologiques plus complexes comme les biosimilaires. Pour certains produits, la question sera effectivement une question de faisabilité, et même aussi de rentabilité. Par exemple, les vaccins complexes, s'ils sont développés comme biosimilaires, pourraient être difficiles à comparer sur le plan de l'analyse physicochimique et biologique, et un essai clinique comparatif d'équivalence pourrait nécessiter un nombre important de patients pour pouvoir détecter d'éventuelles différences, comparé au produit de référence. La question qui se pose évidemment est de savoir si de tels vaccins pourraient être développés plus facilement selon un protocole de développement « autonome », surtout si des substituts reconnus pour leur efficacité clinique, tels les paramètres d'immunogénicité pour les anticorps anti vaccins, existent. Avec l'apparition de médicaments extrêmement complexes, tels que les produits médicaux de thérapie avancée (y compris la thérapie génique, les produits médicaux dérivés des cellules et les produits dérivés des tissus), on pourrait se retrouver face à des difficultés qui sont bien au-delà des capacités des biosimilaires. Seul l'avenir nous le dira.

Christian K. Schneider

Président CHMP Working Party on Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products Working Party (BMWP), European Medicines Agency, Londres, Royaume Uni.
Paul-Ehrlich-Institut, Federal Agency for Sera and Vaccines, Langen, Allemagne.
Twincore Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Hanovre, Allemagne.

Afterword
Perspectives: Challenges with biosimilars

The observant reader of the chapters included in this book will easily have realized that some of the assumptions and rules for biosimilars are, on a case-by-case basis, not easy to prove. For example, how far can one go with the extrapolation of data between different clinical indications? In other words: If for a biosimilar only one key clinical indication has been studied, can one indeed infer efficacy for another indication that is licensed for the reference medicinal product, without any data for the new biosimilar? In the current regulatory approach to this issue, the efficacy and safety of the biosimilar has to be justified or, if necessary, demonstrated separately for each of the claimed indications. This means that there needs to be data, unless otherwise justified. This will most probably not change in future, but many upcoming products that could emerge as biosimilars will require a discussion on one of the central aspects, i.e. whether or not the same mechanisms of action or the same receptor(s) are involved in all indications. This can be difficult to establish for some compounds, for example those which interfere in complex cytokine networks, for diseases where the pathogenesis is not yet clearly defined; or for biologicals where the mechanism of action is not yet fully understood. Related to this question is the extrapolation of safety: if we accept that efficacy data from one indication sufficiently allow us to include that the biosimilar will work in the other indication as well (as does the reference medicinal product), then can we be sufficiently reassured that also the safety profile would also be similar? Can safety be extrapolated? One could here, on a case-by-case basis, perhaps employ the tool of post-marketing pharmacovigilance and study safety in several indications once the biosimilar is licensed. Another question remains, however: If indeed regulators would accept such extrapolations on scientific grounds, would treating physicians also be willing to accept and use a biosimilar for all indications, especially

for more critical clinical indications like anticancer medicines? On scientific grounds this is possible; otherwise a biosimilar would not be licensed in such indication. However, public perception appears to be different at times. This is why for clinicians knowledge of what a biosimilar is and how it is scientifically developed is indeed key for clinicians.

Related to this challenge is the question that was already discussed in the opening remarks on this book: If the most sensitive model is a particular clinical indication and a particular clinical endpoint, this may not be the most severely affected patient population, or not the most representative clinical presentation for a particular disease. If biosimilarity were established here, would one accept the assumption that the biosimilar will be equally effective (and safe) in more challenging clinical scenarios, e.g. heavily pretreated patients, or patients with more advanced disease? This is also currently under debate, and it is not yet clear what, from a scientific point of view, should prevail: The highest probability of establishing biosimilarity, or the best possible way to establish that the biosimilar also works in clinically challenging scenarios, potentially at the risk that the data is less conclusive since it is significantly confounded by numerous factors.

Could we be too sensitive?

Another challenge that is indeed interesting is the shift of perception of the power of state-of-the-art physicochemical and biological analytical methods to detect potential differences: Whereas in the past question was "are the methods sensitive enough?", this question has, for some methods, now rather changed to "what do differences mean?", since indeed some methods have reached a high degree of sensitivity, but science is for some aspects not advanced enough to predict or estimate the clinical impact (if any) of measured differences. This will most probably put more burdens on the comparative non-clinical and clinical development. But – what if, for non-clinical studies, in this scenario there is only a relevant animal model (i.e., one in which the biosimilar is pharmacologically active due to the expression of the receptor or an epitope, in the case of monoclonal antibodies) that is a non-human primate species? A powerful powered comparative toxicology study that is designed to detect differences in toxicity may require a large number of animals. This is not only expensive, but also potentially ethically questionable. And, should one focus on on-target toxicity, i.e. toxicity related to pharmacological activity? Here one would indeed have to ask for a relevant animal model. Or, should one study off-target toxicity?

Could one do this in a non-relevant species, for example to test impurities for any undesirable side effects? This would clearly represent a paradigm shift, since data from a non-relevant species is not usually required for biologicals. One would then perhaps, have to focus on the clinical study, and indeed the question then comes back to the extent of extrapolation to other clinical indications one would then be ready to accept, if there were less non-clinical data.

Challenges – not always scientific

Whilst challenging, many points can fortunately be addressed using solid data and sound scientific justifications. However, there are issues that are more related to the perception of a biosimilar – be it justified or not – in the scientific community. How certain perceptions are explained, for example that biosimilars are allegedly "less safe because less well tested", is beyond the author to discuss. Certainly, the reader of this book will now be in a position to appreciate the complexity of the issue, and how high the standards for "true biosimilars" are indeed set. But, there certainly are emerging concerns at least amongst EU regulators about an inappropriate use of the term "biosimilar" and its potential clinical implications. For example, at a recent conference a physician voiced his doubts about biosimilars, since they may not even contain the active substance – here, the term biosimilar was apparently used inappropriately, since this colleague referred to "counterfeit medicines" (i.e., deliberately and fraudulently mislabeled with respect their identity and/or source), not to "biosimilar medicines". The fact that various different terms have emerged internationally for "copy biopharmaceuticals", including "biosimilars" (in the EU), "follow-on biologicals", "subsequent-entry biologicals", "me-too biologicals", "biogenerics", "non-innovator" proteins, or "2nd generation proteins" is certainly not helpful. Readers of this book will however surely know what the word "biosimilar" indeed means.

Outlook

Clearly, the further expansion of the biosimilar framework to more complex molecules will raise numerous questions, in fact beyond the question if it is possible to develop more complex biologicals than biosimilars. The question, for some products, will indeed be if it is at all feasible or even financially attractive. For example, complex vaccines, if developed as biosimilars, may be extremely dif-

ficult to be compared on a physicochemical and biological analytical level, and a comparative equivalence clinical trial may have to be extremely large to be sufficiently able to detect potential differences to the reference product. The question indeed arises if such a vaccine would be easier to be developed as a "stand-alone" product, even more so if accepted surrogates for clinical efficacy like immunogenicity parameters for anti-vaccine antibodies exist. With extremely complex medicines like Advanced Therapy Medicinal Products arising (including gene therapies, cell-based medicinal products, and tissue engineered products), one may face complexities that are well beyond the possibilities of biosimilars. But, only time will tell.

Christian K. Schneider

Chairman, CHMP Working Party on Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products Working Party (BMWP), European Medicines Agency, London, United Kingdom.

Paul-Ehrlich-Institut, Federal Agency for Sera and Vaccines, Langen, Germany.

Twincore Centre for Experimental and Clinical Infection Research, Hannover, Germany.

http://livresmedecine.blogspot.com